

Travail du Service de M. le Docteur Paul Ravaut

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alfred MAISLER

Né à Craïova (Roumanie) le 23 octobre 1906
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Les Injections intra-veineuses
d'Antigène lympho-granulomateux
au cours de la

Maladie de Nicolas-Favre

(Étude Biologique et Thérapeutique)

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

Travail du Service de M. le Docteur Paul Ravaut

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alfred MAISLER

Né à Craïova (Roumanie) le 23 octobre 1906
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Les Injections intra-veineuses
d'Antigène lympho-granulomateux
au cours de la

Maladie de Nicolas-Favre

(Étude Biologique et Thérapeutique)

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCQ Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophthalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTÉTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 N. Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.

MM.
 MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 PROUST Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ .. Clinique chirurgicale.
 LE LORIER ... Clinique obstétricale.
 LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale
 GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
chaire		
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrège....		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA SOEUR

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

Mon premier maître en médecine.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE TEISSIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL RAVAUT

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a inspiré ce travail.

*En témoignage de notre respectueuse
admiration et de notre affectueuse reconnaissance pour le précieux enseignement
clinique et biologique qu'il nous a largement prodigué.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL GARNIER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Hommage respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

Chef de Laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard

Il a exercé sur notre formation biologique la plus heureuse influence.

Qu'il reçoive ici l'assurance de notre respectueux attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL FERRAND

Médecin-assistant à l'Hôpital Saint-Louis

Qu'il trouve ici le témoignage de notre affectueuse reconnaissance pour son enseignement qui nous fut chaque jour si précieux.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

M. le Professeur P. DELBET

M. le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*)

Externat :

M. le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*)

M. le Docteur R. MONOD

M. le Professeur M. LABBÉ

Internat :

1929. M. le Docteur O. MACÉ

M. le Docteur ET. BERNARD

1930. M. le Docteur M. GARNIER

1931. M. le Professeur P. TEISSIER (*in memoriam*)

1932-1933. M. le Docteur P. RAVAUT

A MM. les Docteurs :

J. CATHALA, professeur agrégé, médecin des Hôpitaux.

P. NICAUD, R. BOULIN, L. DE GENNES, médecins des Hôpitaux.

G. MÈNÉGAUX, chirurgien des Hôpitaux.

J. REILLY, M. FERRAND, P. DELAFONTAINE, SAUVAGE.

A MES COLLEGUES D'INTERNAT

Les Injections intra-veineuses
d'Antigène lympho-granulomateux
au cours de la Maladie de Nicolas-Favre
(Etude Biologique et Thérapeutique)

Introduction

En 1931, Hellerström (1) signalait l'action thérapeutique intéressante obtenue par les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux d'origine humaine, dans un cas de maladie de Nicolas-Favre. Il montrait, par la même occasion, que ces injections provoquaient des élévations de température de 1 degré ou 1 degré 1/2, et que par leur répétition, on ne provoquait plus d'ascension thermique. Il considérait ce fait comme une désensibilisation. Il proposait les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux comme nouvelle manière d'étude de l'allergie et de la désensibilisation au cours de la maladie de Nicolas-Favre.

En 1923, Pierre Delbet, Beauvy et Ménégaux (2)

1. Réunion dermatologique de Strasbourg. Séance du 8 mars 1931 à propos de la communication de M. P. Fernet, *Le traitement radiothérapique de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë*.

2. *La vaccination des paradénites*. Bull. de l'Ac. de Méd., 1923, n° 37.

avaient déjà remarqué, en faisant de la vaccinothérapie spécifique, au cours de la poradénite, avec des ganglions extirpés chirurgicalement, broyés, séchés, filtrés et chauffés, que chaque injection était suivie d'une réaction fébrile notable à 39° environ.

Avec MM. P. Ravaut et Levaditi, nous avons fait une communication en juillet 1932 (1) sur les réactions générales et thérapeutiques observées au cours d'une série d'injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux d'origine simienne. Nous insisterons sur l'intérêt diagnostic de ces réactions.

Depuis, nous avons poursuivi cette étude dont les résultats sont rapportés dans ce travail.

Il a été fait sous la direction et avec la collaboration effective de notre maître Paul Ravaut, que nous ne saurions trop remercier pour la bienveillance et les conseils qu'il nous a prodigués.

Nous devons remercier vivement le Professeur Levaditi qui, grâce aux ressources et au matériel dont peut disposer l'Institut Pasteur, nous a fourni l'antigène. Sans eux, ce travail n'eût pas été possible.

Il comprend deux parties :

1° Dans la première nous étudions les réactions générales biologiques provoquées chez les sujets atteints de poradénite inguinale, de rétrécissements

1. *Les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux. Intérêt diagnostic et thérapeutique.* Société de Dermatologie et Syphiligraphie. Séance du 7 juillet 1932.

du rectum et de syndromes ano rectaux-génitaux, par les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux. Nous verrons en même temps quels sont les modalités de ces réactions par rapport à la réaction de Frei et inversement ce que devient la réaction de Frei au cours de ces injections.

2° Dans la deuxième partie nous exposerons les résultats thérapeutiques de cette vaccinothérapie intraveineuse.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

Antigène employé.

Toutes nos injections intraveineuses ont été pratiquées avec un antigène d'origine simienne, préparé par M. Levaditi.

On sait que le virus lymphogranulomateux, inoculé par voie intracérébrale au singe, détermine une méningo-encéphalite mortelle (1). MM. Hellerström et Wassen d'abord, puis MM. C. Levaditi, P. Ravaut et Cachera (2) ont préparé un antigène à partir d'une émulsion plus ou moins concentrée de cerveau de singe infecté. Cet antigène, chauffé, a donné des intradermo-réactions positives chez les sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre et des intradermo-réactions négatives chez les sujets pris comme témoins, cela de manière tout à fait semblable aux réactions de Frei pratiquées avec du pus ganglionnaire.

1. Sven Hellerström et E. Wassen, VII^e Congrès International de Derm. et Syphil., Copenhague 5-9 août 1930, Depuis C. Levaditi, P. Lépine et Mlle R. Schoen ont confirmé ce fait. C. R. de la Soc. de Biologie, plusieurs communications ; l'ensemble est mis au point dans les *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1932.

2. *Bull. de la Soc. de dermat. et syph.*, n^o 9 décembre 1931.

Cet antigène est trop concentré en albuminoïdes pour être injecté par voie intraveineuse, aussi faut-il le diluer. C'est cet antigène dilué que nous avons injecté par cette voie (1).

Il se présente sous l'aspect d'un liquide opalescent, légèrement jaunâtre, laissant un dépôt au fond de l'ampoule. L'analyse chimique a montré qu'il contient des substances albuminoïdes (parmi lesquelles des nucléo-protéines), des hydrates de carbone et enfin du cholestérol en très faible quantité.

Cet antigène inoculé par voie intradermique donne des réactions de Frei très légères, quoique nettes. Sa faiblesse antigénique par voie cutanée est due à la dilution. Cette dilution était nécessaire pour rendre possible son introduction par voie intraveineuse. Et il est remarquable de constater, comme nous le verrons plus loin, qu'un tel liquide, bien que contenant des albumines, puisse être introduit dans les veines des sujets normaux sans provoquer (sauf rares exceptions) aucun choc.

Dès lors, une réaction générale succédant à une telle injection acquiert une valeur spécifique. Bien entendu, si on introduisait, par voie veineuse, une quantité trop élevée de cette substance, qui contient des albumines, on arriverait à provoquer des réactions de choc chez tous les sujets. Mais une

1. Son mode de préparation paraîtra dans une thèse inspirée par M. Levaditi.

certaine dose, inoffensive chez l'un, devient efficace chez l'autre.

Dans toute réaction biologique, il existe *un seuil*, dont notre maître Ravaut nous a montré toute l'importance ; il faut le déterminer, le connaître, le respecter, si l'on veut accorder une valeur quelconque aux réactions que l'on étudie. Le sérodiagnostic au cours de la dothiéntérie ou de la dysentérie bacillaire (1) par exemple, n'a de valeur qu'à partir d'un certain taux. Une réaction de floculation n'acquiert de l'importance que si les témoins ne flocculent pas dans les mêmes conditions. Il en est de même dans notre cas particulier.

La dose efficace est entre 0 cmc. 5 et 2 cmc. Très rarement nous avons observé des réactions insolites avec 2 cmc. Aussi, n'avons-nous employé depuis, pour la première injection que 0 cmc. 5 ou 1 cmc. Il a fallu parfois augmenter la quantité du produit injecté, lorsque l'antigène ne s'est pas montré actif aux doses habituelles. Malheureusement, en biologie, les choses ne se passent pas mathématiquement : on ne peut pas avoir des virulences semblables avec des microbes de la même espèce, cultivés de la même façon, si la souche est différente. Encore plus difficilement peut-on obtenir un antigène de virulence égale quand il s'agit d'une substance extraite du cerveau d'un singe inoculé avec une souche différente, ou la même, mais affaiblie.

1. Voir P. Ravaut, *A propos du séro-diagnostic de la dysentérie bacillaire*. Soc. Méd. Hôp, séance du 24 nov. 1916.

Parfois l'antigène est trop faible et il faut utiliser des doses importantes, mais alors les témoins font des réactions albuminiques, non spécifiques, et il peut être malaisé de les différencier des autres. Tout cela demande des observations soignées, des comparaisons, des utilisations de témoins nombreux.

Néanmoins, on peut voir, en consultant la longue série d'injections qui ont été pratiquées chez les témoins et chez les malades atteints de lymphogranulomatose inguinale, que la différence de réaction est tellement remarquable entre les uns et les autres, qu'elle permet de tirer des conclusions logiques.

CHAPITRE II

Etude des réactions générales

Nous avons pratiqué 248 injections intraveineuses avec cet antigène. La dose employée pour la première injection a été 0,5 à 2 cmc., le plus souvent 0 cmc. 5. Elles ont porté sur 112 malades.

Au chapitre IV, ces sujets sont répartis en 4 groupes : a) maladies de Nicolas-Favre ; b) chancrelleux ; c) témoins divers ; d) rétrécissements du rectum, anorectites et syndromes associés. *On y trouvera la méthode suivant laquelle ces malades ont été étudiés et diagnostiqués*, en même temps que l'énumération des réactions fébriles chez chacun d'eux après chaque injection. Nous allons envisager ici les réactions pour chacun de ces groupes mais dans un ordre différent.

Témoins divers.

Ont été pris comme témoins les sujets atteints de syphilis à toutes les périodes ou de dermatoses diverses que l'on rencontre dans le service des dermato-vénéréologie de l'Hôpital Saint-Louis.

57 malades ont reçu 74 injections de 1/2 à 3 cmc. 54 n'ont eu absolument aucune réaction générale, aucune ascension de la température, aucun malaise, aucune sensation anormale. Par contre 3 (5 % environ) ont eu des réactions que nous devons détailler.

La première (obs. 23, Mlle Bag...) était une malade atteinte de *dermite professionnelle* des mains et des avant-bras. Après une injection de 2 cmc., elle fait, 3 heures après, une ascension thermique à 38° qui n'a duré que 3-4 heures et qui ne s'est pas accompagnée d'autres signes généraux. Huit jours après, une nouvelle injection de 2 cmc. provoque 2-3 heures après des frissonnements et une réaction fébrile à 39°2, qui va se prolonger jusqu'au lendemain matin où elle disparaît. Enfin une troisième injection de 0 cmc. 5 pratiquée huit jours après ne donne rien.

La deuxième (obs. 24, Mme Pom...) était une malade atteinte d'*urticaire*. Après une injection de 2 cmc. survient, 2 heures après, un frisson violent avec claquement de dents, vomissement, ascension thermique à 40°, sueurs, pouls rapide et petit, nécessitant la mise en œuvre d'une thérapeutique active. Le lendemain, la température redevient normale et tout disparaît. Sept jours après, une nouvelle injection de 2 cmc. provoque exactement la même réaction. Enfin une troisième injection de 0 cmc. 5, pratiquée huit jours après, donne une réaction moindre, à 38°4.

La troisième (obs. 25, Mme Cham...) était une malade atteinte de plaie de jambe infectée. Son observation est absolument calquée sur la précédente.

Bien entendu, nous nous sommes assurés, dans la mesure du possible, par un examen clinique et un interrogatoire serré, qu'aucune de ces malades n'a présenté antérieurement d'affection ayant pu être provoquée par le virus lymphogranulomateux, en particulier la réaction de Frei était indiscutablement négative. Néanmoins, on peut toujours soulever l'hypothèse d'une lymphogranulomatose passée inaperçue et n'ayant laissé aucune trace.

A propos de ces 3 observations il convient cependant de remarquer plusieurs points : d'abord, que les réactions générales ont été *très précoces* chez ces 3 malades (2-3 heures après). Or, chez les sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre, elles sont beaucoup plus tardives (12-18 heures) et ne débutsent pas si brusquement.

Ensuite, que sur ces 3 malades, deux sont atteintes de dermite et d'urticaire. Elles peuvent donc être beaucoup plus sensibles que les autres témoins aux albumines hétérogènes (1) :

Enfin, que toutes les 3 ont reçu 2 cmc. d'antigène. Si on fait la statistique, on voit que parmi les témoins ayant reçu moins de 2 cmc. et qui sont au nombre de 34, aucun n'a fait de réaction ; par contre sur

1. Bien que, parmi les autres témoins, il y avait de tels malades qui n'ont pas réagi

les 23 ayant reçu 2 cmc. ou au-dessus, il y en a 3 qui ont réagi.

En raison de ces arguments, nous croyons que *ces réactions très précoces ne sont pas spécifiques* et sont dues simplement à un choc protéinique banal chez des sujets particulièrement sensibles aux albumines étrangères.

L'enseignement que nous avons tiré de ces 3 cas a été qu'il valait mieux ne pas faire une primo-injection, dans un but diagnostique, avec une dose qui dépasse 0 cmc. 5-1 cmc., afin de ne pas s'exposer à tomber sur un de ces sujets hypersensibles.

En résumé, chez les divers témoins, les injections intraveineuses d'antigène ne provoquent aucune réaction générale, sauf exceptionnellement quand la dose a été un peu trop forte et surtout peut-être quand le sujet est particulièrement sensible aux albumines étrangères.

Chancrelleux.

Il nous a semblé préférable de grouper séparément les sujets porteurs de chancrelles avec ou sans bubon, et encore les sujets atteints de bubon chancrelleux sans chancrelle (qu'elle soit guérie ou passée inaperçue). En effet, en clinique, en présence d'une adénopathie inguinale vénérienne suppurée, le diagnostic se pose surtout entre le bubon chancrelleux et la maladie de Nicolas-Favre. Leur mode de réaction à la suite d'une injection intraveineuse

d'antigène lymphogranulomateux est un moyen supplémentaire pour les différencier, car les chancrelles ne réagissent pas plus que les autres sujets pris comme témoins.

Quatorze sujets de ce groupe ont reçu 17 injections intraveineuses d'antigène.

Parmi eux, 12 n'ont accusé aucune réaction thermique, ni aucun malaise. Un 13^e (obs. 13 Mlle Alt..., chancrelle sans bubon) a fait une réaction fébrile légère à 38° et cela 3-4 heures après l'injection et pendant 4-5 heures seulement. Enfin chez le 14^e malade (obs. 8, Gar..., chancrelles sans bubon), on note une réaction assez importante à 38°7, 39°3, 38°6 avec 3 injections de 2 cmc. 5, 2 cmc. et 0 cmc. 5. Il faut signaler comme chez la précédente et comme chez les 3 sujets ayant réagi dans la série des témoins divers, que l'ascension thermique a été toujours précoce et non pas tardive comme chez les sujets atteints de poradénite. Il est évident qu'ici encore l'hypothèse d'une lymphogranulomatose antérieure ou d'une infection mixte (chancrelle plus poradénite) peut être soulevée.

Maladies de Nicolas-Favre.

Il est presque inutile de dire que les injections intraveineuses ont été pratiquées, chez les sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre (1), parallèle-

1. Pour la façon dont nous sommes arrivé à poser le diagnostic de poradénite se reporter au chapitre IV.

ment aux intradermo-réactions de Frei. Nous nous réservons de revenir ultérieurement sur l'étude comparative entre ces deux modes d'exploration. Néanmoins, pour la compréhension générale, il faut signaler d'emblée que les résultats sont le plus souvent parallèles. Mais les cas où ces deux modes d'exploration de la sensibilité d'un organisme donnent des indications différentes, sont des plus intéressants : aussi les étudierons-nous longuement plus loin.

Vingt-huit sujets atteints de poradénite inguinale ont reçu 102 injections : parmi ces 28 malades, 26 ont accusé des réactions plus ou moins intenses à la suite de ces injections (1). Par contre 2 n'ont présenté aucun phénomène particulier. Le premier (obs. 10, Fou...) était porteur à la fois d'une poradénite et d'une adénopathie tuberculeuse du cou (2). Sa réaction de Frei était négative. Le deuxième (obs. 15, Ben...) avait une maladie de Nicolas-Favre typique avec Frei positif. Il n'a réagi qu'avec 5 cmc. de notre antigène, mais les sujets normaux peuvent également réagir avec cette dose.

A. PREMIÈRE INJECTION. — Après la première injection d'antigène lymphogranulomateux (à la dose de 0 cmc. 5 parfois jusqu'à 2 cmc.) on observe une

1. Parmi ces 26 sujets il y en avait 3 qui n'ont pas réagi à la première injection. Nous reviendrons sur ce point au chapitre : Hémoréaction et réaction de Frei.

2. Voir à l'observation comment on a pu affirmer ces deux diagnostics concomittants, car cela pourrait paraître hasardeux.

réaction générale des plus nettes et à peu près semblable chez tous les sujets. Pendant 6 à 9 heures aucun phénomène clinique ne survient. Ce n'est que 9 à 18 heures après qu'apparaît un ensemble de symptômes que nous allons décrire. Le malade accuse des petits frissons, un malaise, de la céphalée, des courbatures, parfois même des vomissements et constamment une ascension thermique notable à 39°-40°. C'est surtout cette réaction fébrile qui doit être étudiée de près (en prenant la température toutes les 3 heures) car les signes précédents sont proportionnés à son intensité.

Il faut insister tout d'abord sur le *caractère tardif de cette réaction fébrile*, car un choc non spécifique, albuminique ou autre est beaucoup plus précoce. Une fois apparue, cette ascension thermique ne baisse que lentement. On peut en rencontrer plusieurs types.

En général elle atteint 39°-40°. Plus rarement elle ne dépasse pas 38°2-39°.

Sa durée est variable : parfois, elle ne dure que 6-12 heures ; souvent, elle se prolonge pendant 24-48 heures en descendant en lysis, et alors il n'est pas rare de voir un deuxième clocher vers la 36^e heure ; parfois encore, elle arrive à la normale, 24-30 heures après l'injection, mais vers la 36^e-40^e heure apparaît un deuxième clocher, en général moins élevé que le précédent. Insistons sur ces deux caractères : *fièvre prolongée* d'une part, et possibilité d'une *deuxième poussée fébrile* d'autre part (v. fig. 1 et 2). Ce sont là des phénomènes remarquables qu'on ne

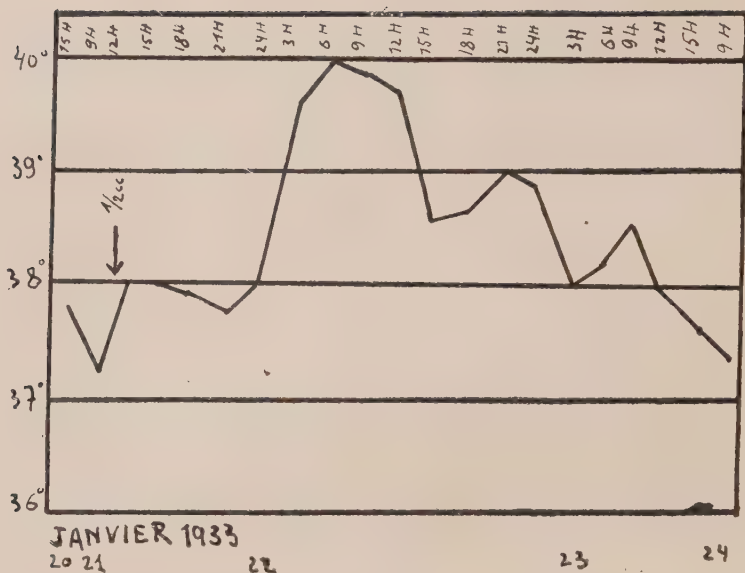


FIG. 1. — Poi., *Maladie de Nicolas-Favre*. Injection le 21 janvier 1933 de 0 cc. 5 d'antigène intraveineux. Remarquer la descente prolongée, en lysis, de la courbe fébrile.

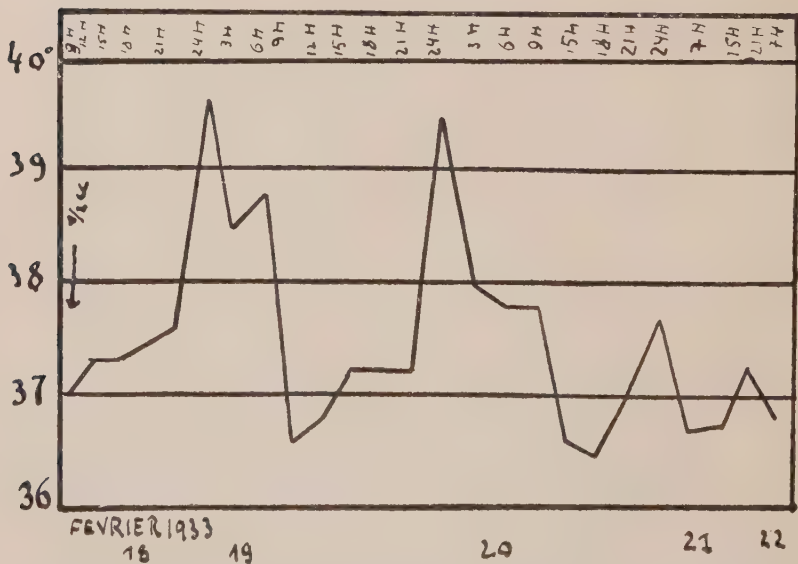


FIG. 2. — Van Ho., *Maladie de Nicolas-Favre*. Injection le 18 février 1933, à 11 h., de 0 cc. 5 d'antigène intraveineux. Remarquer notamment la 2^e poussée fébrile, tardive (36 heures après l'injection).

retrouve pas dans les réactions consécutives aux chocs non spécifiques (1).

Lorsqu'on étudie en même temps l'état des humeurs (nous n'avons pu le faire systématiquement, mais dans 6 cas seulement), on trouve des modifications nettes mais modérées. Le taux des globules blancs diminue de 2.000 éléments environ par mmc., et cela aux dépens des polynucléaires ; la tension artérielle baisse de 20 à 30 mm. de mercure ; dans deux cas, le temps de coagulation s'est accéléré, il a passé de 7 à 5 minutes.

B. INJECTIONS SUIVANTES. — *a)* Si l'on répète tous les 2-3-5 jours ces injections, on remarque rapidement que les réactions générales diminuent d'intensité. Tel malade qui à la suite de la première injection avait accusé 40° de fièvre, ne fait plus que 38° après la 3^e, alors que la dose est la même ou voire 2-3 fois plus forte.

Donc, non seulement pour une même quantité d'antigène la réaction baisse ou disparaît, mais encore l'injection de dose double, ou triple, *ne s'accompagne plus que de [réactions modérées ou nulles* (v. fig. 3 et obs. 28 dans laquelle une première injection de 0 cmc. 5 produit 39°6 et une cinquième, de 10 cmc. pratiquée 13 jours après, n'est suivie que de 38°1).

1. Voir à ce sujet les remarquables mémoires : *Recherches expérimentales sur l'Infection chancrelleuse*, par MM. P. Tessier, J. Reilly et E. Rivalier. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, juin 1927.

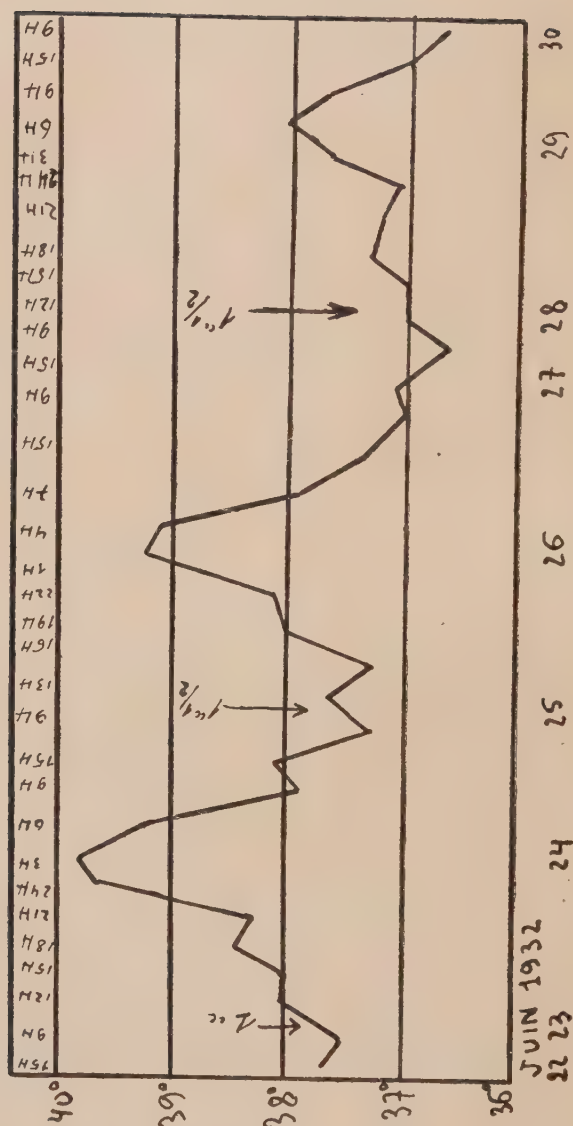


FIG. 3. — Lav... *Maladie de Nicolas-Favre*. On voit que les injections successives d'antigène par voie intraveineuse produisent des réactions fébriles de plus en plus modérées, malgré l'augmentation de la dose injectée. Chez ce malade, les injections suivantes (même de 6 cc.) n'ont plus produit de réaction fébrile.

b) Laissons maintenant ces mêmes sujets sans nouvelle injection pendant une quinzaine de jours, puis introduisons-leur par voie veineuse une quan-

tité minime d'antigène (0 cmc. 5 à 1 cmc.). On voit alors que des malades chez qui l'injection de 10 cmc. ne provoquait plus que 38°1 (obs. 28) vont réagir à nouveau, fortement, par une réaction thermique à 39° 40° (à condition, croyons-nous, que la poradénite ne soit pas guérie). Il ne semble pas qu'il s'agisse là d'une réaction anaphylactique, car elle est tardive, exactement comme la primo-injection.

On peut rapprocher de ces faits les réactions des malades chez lesquels on ne pratique que des injections à intervalles espacés (8-15 jours et plus) ; dans ce cas, l'amplitude du clocher thermique diminue après chaque injection mais beaucoup plus lentement que lorsque celles-ci sont très rapprochées (2-3 jours).

En résumé, l'injection intraveineuse de produits lymphogranulomateux (1) chez les sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre, est suivie d'une réaction générale tardive et prolongée. M. Ravaut l'appelle *hémoréaction* par opposition à la dermo réaction.

Ano-rectites, rétrécissement du rectum et syndromes ano-recto-génitaux.

Treize malades atteints de ces affections ont reçu 55 injections. Chez l'un d'eux, l'injection ne s'est

1. Qu'ils soient d'origine simienne comme les nôtres ou d'origine humaine (pus ganglionnaire dilué et chauffé, comme ceux employés par M. Hellerström qui a obtenu les résultats comparables).

accompagnée d'aucun phénomène appréciable. Par contre, chez les 12 autres, on a observé les réactions générales tout à fait comparables à celles des sujets atteints de poradénite.

La première injection est suivie d'une grosse réaction générale souvent particulièrement intense et prolongée : les malades ont 40° pendant près de 48 heures et cette température ne baisse que lentement.

Les injections suivantes, pratiquées à trois à quatre jours d'intervalle, ne s'accompagnent plus que de réactions modérées, si on utilise la même dose ; aussi faut-il à ce moment augmenter les doses si l'on veut provoquer des chocs importants. Malgré cela, les réactions diminuent. Mais si l'intervalle entre les injections est assez important (de 10-15 jours au moins), les manifestations générales se maintiennent presque aussi fortes qu'après la primo-injection. Cela fut constaté et vérifié facilement en pratiquant des hémoréactions répétées à chaque séjour dans le service, de ces malades essentiellement chroniques.

En résumé, l'injection intraveineuse d'antigène lymphogranulomateux chez les sujets atteints de rétrécissements du rectum, ano-rectites et syndromes ano-recto-génitaux, s'accompagne presque toujours de réactions générales tardives et prolongées, tout à fait comparables à celles des sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre.

CHAPITRE III

Hémo-réaction et réaction de Frei.

Les résultats fournis par l'étude simultanée et comparative chez les sujets atteints de poradénite, et de syndromes ano-recto-génitaux (simples ou complexes) sont des plus instructifs.

1^o Dans la majorité des cas, *hémo-réaction et réaction de Frei marchent de pair*. Lorsque la dermo-réaction est négative, l'hémo-réaction l'est également. Par contre, une réaction cutanée positive s'accompagne d'une hémo réaction nette. Plus encore : ces deux réactions sont parallèles dans leur intensité. Les sujets ayant de fortes réactions intradermiques font de grosses réactions générales et vice-versa.

La conclusion logique de ces faits est que du moment où l'on accorde à la réaction de Frei une valeur de *réaction d'allergie, de sensibilisation*, on doit accorder la même signification à l'hémo-réaction.

2. Si le parallélisme des deux réactions est de

règle, il y a des cas où elles sont dissociées. *Parfois l'hémo-réaction est positive alors que la dermo-réaction est négative.*

Ainsi chez Dor... (obs. 19, maladie de Nicolas-Favre) une réaction de Frei pratiquée le 19 octobre 1932 est négative. Le 25 octobre, c'est-à-dire à peine un ou deux jours après le moment où il faut apprécier la réaction cutanée, une injection intraveineuse de 0 cmc. 5 d'antigène provoque une ascension thermique à 38° 8. Le 1^{er} novembre la réaction de Frei devient faiblement positive ; elle n'est forte que le 20 novembre.

Chez un autre malade atteint de poradénite, Gro... (obs. 20), la réaction de Frei est négative le 10 novembre 1932. Une injection intra-veineuse de 2 cmc. d'antigène pratiquée le 17 novembre est suivie d'une réaction fébrile à 39° 3. La réaction cutanée devient elle-même positive (faible) le 20 novembre.

Il faut signaler que chez ces deux malades, l'affection évoluait, chez le premier depuis 5 semaines et chez le deuxième depuis 17 jours, au moment où furent pratiquées les injections intraveineuses.

Or, il est connu que la réaction de Frei, signe de sensibilisation de ces sujets, devient positive 3-6 semaines après le début de l'affection. Bien que l'hémo-réaction ait été positive chez l'un de ces deux malades 17 jours seulement après le début, on peut se demander si elle n'a pas eu l'heur d'arriver au bon moment, d'autant plus que la réaction de

Frei est devenue elle-même positive quelques jours après. Nous ne le croyons pas ; nous supposons même que *l'injection intraveineuse a précipité la sensibilisation du sujet*, se traduisant par la réaction de Frei. Cette supposition est assez vraisemblable, car la chance nous a permis d'observer chez deux malades des faits analogues et cela dans des conditions beaucoup plus favorables.

La première malade, Mme Pier... (obs. 1 de la série ano rectites, etc.) atteinte de vieux rétrécissement anal avec éléphantiasis ancien de la lèvre gauche, avait toujours eu une réaction de Frei négative. Le 20 juin 1932, elle reçoit une injection intraveineuse de 0 cmc. 5 d'antigène lymphogranulomateux. Le soir survient une réaction générale violente avec céphalée, lassitude, malaise et 39°6 de fièvre. Cette réaction persiste entre 39°-40° pendant 24 heures. Le 27 juin, la réaction de Frei devient positive. Nous avons eu l'occasion de refaire des réactions de Frei chez cette malade en novembre-décembre 1932. Elles étaient positives, mais faibles. Par contre, les manifestations générales après les injections intraveineuses restaient toujours intenses.

La deuxième malade Mme lag... (obs. 2 de la même série) atteinte de syndrome ano-vulvaire de Yersild, avait toujours eu des réactions de Frei négatives. Une fois cependant elle a été faiblement positive et donc d'interprétation assez délicate, car il s'agissait d'affirmer sur cette épreuve l'origine lymphogranulomateuse de l'affection. Ceci était

d'autant plus difficile qu'il s'agissait d'une prostituée, ancienne syphilitique, ayant eu en outre des chancres mous. Or, après une injection intraveineuse de 0 cmc. 5 pratiquée le 20 juin 1932, survint une réaction générale avec température à 39° 3 persistante et prolongée. Huit jours après, la réaction de Frei devenait nettement positive.

Donc chez ces deux malades *l'injection intraveineuse a réactivé la réaction de Frei*. L'hémo-réaction positive et la dermo-réaction devenue positive ont donc permis d'affirmer l'origine lymphogranulomateuse des affections présentées par ces malades, ou tout au moins le rôle certain de la lymphogranulomatose dans leur étiologie.

L'intérêt de l'hémo-réaction a donc été des plus évidents dans ces deux cas.

Bien entendu, nous avons vérifié chez 9 sujets indemnes que les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux ne provoquent pas l'apparition d'une réaction de Frei positive. Cette recherche a été faite très soigneusement, car cela était très important. Chez certains sujets ayant reçu des doses de 0 cmc. 5 à 2 cmc. par voie intraveineuse, la réaction de Frei a été faite trois et huit jours après. Chez d'autres, (obs 14 et 16, série témoins divers) la réaction de Frei a été faite après plusieurs injections intraveineuses d'antigène. Elle est toujours restée négative. Même chez les malades (obs. 23, 24, 25 de la même série) qui avaient fait des réactions générales insolites, considérées plus haut

comme de nature protéinique, la réaction de Frei est toujours restée négative.

3. *Parfois, au contraire, la réaction de Frei est plus sensible que l'hémo-réaction.*

Ainsi D'ho... (obs. 13), porteur d'une maladie de Nicolas-Favre, présente une réaction de Frei positive. L'hémo-réaction avec 0 cmc. 5 d'antigène ne s'est pour ainsi dire pas accompagnée de réaction fébrile (37°7). Avec des doses plus importantes, ce malade a néanmoins réagi à 38°4-38°7.

Ben... (obs. 15), sujet également porteur d'une poradénite, a une réaction de Frei nettement positive. L'hémo-réaction, avec des doses normales est restée négative.

Enfin Ser... (obs. 10, série ano-rectites, etc.) était porteur d'un rétrécissement du rectum avec condylomes et végétations péri-anales. Sa réaction de Frei est faiblement positive. Deux injections intraveineuses ne s'accompagnent pas de réaction fébrile. Une troisième hémo réaction, pratiquée avec un antigène très actif, est seule suivie d'une réaction générale avec fièvre à 39°.

Mais c'est surtout après la répétition des injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux qu'on observe une sensibilité plus constante de la réaction cutanée. On sait que si l'on rapproche ces injections, au cours de la maladie de Nicolas-Favre, on aboutit assez rapidement à la désensibilisation (plus ou moins temporaire) des malades. Cela se

traduit : a) par la diminution des manifestations générales, malgré l'augmentation des quantités injectées, puis par leur complète disparition ; b) par la diminution et parfois même la disparition de la réaction de Frei. Mais l'extension complète de la réaction cutanée n'a été observée par nous que dans deux cas (obs. 13, Dho... et 20, Gro...). Encore ne s'agissait-il là que de sujets qui avaient toujours eu des réactions de Frei faibles. En général *la réaction cutanée diminue d'intensité mais ne disparaît pas*. Donc, à ce moment, les sujets ne réagissent plus après l'injection intra-veineuse d'antigène, mais ils réagissent encore faiblement après l'injection intradermique. Somme toute, *la réaction de Frei reste plus sensible à cette période*. Si l'on attend une quinzaine de jours, les deux modes d'exploration donnent à nouveau des résultats positifs.

Est-il vraiment extraordinaire qu'un même organisme ne manifeste pas la même tolérance pour une même substance, quand celle-ci n'est pas introduite par la même voie ? Nous ne le croyons pas. On connaît d'autres exemples du même ordre. Ainsi, il est bien connu qu'au cours des érythrodermies arsénicales, tout au moins, à certaines périodes, l'intra-dermo-réaction avec une solution de novarsénobenzol puisse rester négative. Cela n'empêche qu'à la même période une injection intraveineuse d'une quantité minime de la même substance, provoque

1. Voir à ce sujet, P. Ravaut, *Hémo-réaction et Dermo-réaction. La Médecine*, novembre 1932.

une poussée manifeste. De la même façon, certains sujets, notamment les paludéens, arrivent à ne plus supporter de la quinine *per os*. Ils font des éruptions après chaque ingestion, et, cependant, l'intradermo-réaction avec une solution de quinine peut rester négative.

De la même façon, on peut concevoir que les sujets atteints de lymphogranulomatose puissent réagir tantôt mieux par voie sanguine, tantôt mieux au contraire par voie intradermique. Aussi, aura t-on intérêt, surtout *quand la réaction de Frei est négative*, à rechercher la réponse que donne la voie intraveineuse.

Donc, l'hémo-réaction au cours de la lymphogranulomatose est un moyen supplémentaire de diagnostic. Elle pourra rendre service au début de la maladie, car dans deux cas elle nous a semblé plus précoce que la réaction de Frei. Mais aussi est-il du plus grand intérêt de la rechercher au cours de rétrécissements du rectum et des syndromes ano-recto-génitaux. Elle peut permettre de rattacher à la lymphogranulomatose un certain nombre de cas, ayant été laissés en dehors d'elle à cause d'une réaction de Frei négative.

CHAPITRE IV

Observations

Voici la série d'injections intra-veineuses d'antigène que nous avons pratiqué.

Tous ces sujets, sauf de rares exceptions, ont été hospitalisés dans le service de notre maître M. le D^r P. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis.

I. — Maladies de Nicolas-Favre.

Chez tous ces malades, le diagnostic a été fait cliniquement et biologiquement. Nous avons pratiqué chez chacun d'entre eux des réactions d'Ito-Reinstierna et de Frei, ces dernières avec des antigènes différents et à de nombreuses reprises. L'intra-dermo-réaction au Dmelcos a toujours été négative chez ces malades. Par contre, l'intra dermo-réaction de Frei a été toujours positive, tout au moins à un certain moment de l'évolution.

En effet, chez quelques malades la réaction de Frei était négative au début de l'affection. Elle n'est devenue positive qu'après quelque temps. Ceci n'a

rien d'étonnant car l'on sait que la réaction de Frei ne devient positive que trois à huit semaines après le début de l'affection. D'autres fois, au contraire, c'est plus tard, au cours d'une série d'injections intraveineuses d'antigène, que le Frei a diminué d'intensité ou même est devenu négatif. Nous avons étudié ces faits dans un chapitre précédent.

Dans certains cas, le diagnostic a été encore confirmé par l'inoculation au cobaye, ou enfin par l'épreuve biologique croisée : le pus ganglionnaire des maladies de Nicolas-Favre, à réaction de Frei encore négative, transformé lui-même en antigène, a donné des intra-dermo-réactions positives chez les sujets atteints de poradénite et par contre des intra-dermo-réactions négatives chez des chancrelleux et autres témoins. En résumé, nos malades ont été étudiés soigneusement surtout au point de vue diagnostic différentiel avec le bubon chancrelleux et cela systématiquement suivant la méthode que notre maître M. Ravaut a indiqué dans un mémoire avec Cachera (1).

Nous donnons ici seulement le maximum de la réaction fébrile. Nous avons vu plus haut les caractères généraux de la courbe thermique, notamment le moment où elle commence à se dessiner et son évolution générale. Ces caractères ont été déduits de l'observation attentive de toutes les courbes de nos

1. P. Ravaut et R. Cachera, *Bubon chancrelleux et maladie de Nicolas-Favre*, *Ann. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, VII^e série, t. III, nos 2-3, février-mars 1933.

malades, après les avoir comparées entre elles. Signaler les températures prises toutes les 3 heures serait fastidieux et pour ainsi dire impossible à suivre. Ainsi avons-nous choisi quelques courbes fébriles pour les reproduire. Ce sont là les types les plus fréquents que nous ayons rencontrés. En les regardant pendant quelques instants on se rendra tout de suite compte de leur allure générale.

Nous ne notons pas les phénomènes observés concomitamment chez chaque malade, c'est-à-dire frissons, malaises, céphalée. Leur présence et leur intensité a été pour ainsi dire toujours en rapport avec l'intensité de l'ascension thermique.

Enfin il est bien entendu qu'il s'agissait toujours de sujets présentant antérieurement une température normale ou à peine sub-fébrile.

1. Dar... reçoit :

Le 1^{er} juin 1932, 1/2 cmc. d'antigène simien par voie veineuse. Ascension thermique à 39°4.

Le 8 juin 1932, 1/4 cmc. Ascension thermique à 38°7.

2. Aub... reçoit le 3 juin, 1/2 cmc. Ascension thermique à 40°.

3. Harv... reçoit :

Le 6 juin 1932, 1/4 cmc. Ascension thermique à 39°9.

Le 10 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°7.

Le 15 juin 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 39°3.

Le 20 juin 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°1.

4. Berth... reçoit :

Le 3 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°5.

Le 8 juin 1932, 1/4 cmc. Ascension thermique à 38°.

Le 10 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 37°9.

Le 20 juin 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 23 juin 1932, 1 cmc. 1/2. Ascension thermique à 38°5.

5. Chap... reçoit le 10 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°9.

6. Lavo... reçoit :

Le 11 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 23 juin 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 39°8.

Le 25 juin 1932, 1 cmc. 1/2. Ascension thermique à 39°3.

Le 28 juin 1932, 1 cmc. 1/2. Ascension thermique à 38°.

Du 1^{er} au 15 juillet, 5 injections de 2 à 6 cmc. Pas de réaction fébrile.

7. Mod... reçoit le 11 juin 1932, 1/4 cmc. Ascension thermique à 39°.

8. Kem... reçoit :

Le 15 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 21 juin 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 23 juin 1932, 1 cmc. 1/2. Ascension thermique à 37°9.

Le 29 juin 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 40°1.

9. Bon... reçoit :

Le 25 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique 38°3.

Le 29 juin 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 37°7.

Le 1^{er} juillet 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 37°8.

10. Fou... reçoit le 10 juin 1932, 1/2 cmc. *Aucune réaction thermique*. Il s'agissait là d'un cas spécial : le malade était porteur, en outre, d'adénopathies cervicales tuberculeuses. Evidemment, le diagnostic de maladie de Nicolas-Favre paraît hasardeux chez lui, d'autant plus que la réaction de Frei était négative, et que l'antigène simien ne donnait pas de réaction fébrile. Néanmoins, nous avons pu affirmer le diagnostic en prélevant chirurgicalement les ganglions. Ceux-ci ont été inoculés dans l'encéphale d'un singe par M. Levaditi. Le singe a fait une encéphalite lymphogranulomateuse typique et l'antigène préparé avec l'écorce cérébrale a été inoculé par voie intradermique. Il s'est révélé un bon antigène de Frei car il donnait des réactions négatives chez les témoins et par contre positives chez les sujets porteurs d'une poradéno-lymphite. Une cuti réaction à la tuberculine a été très positive, par contre la cuti et l'intra-dermo-réaction au sérum de cheval ont été négatives. A noter que l'amie de ce malade avait un rétrécissement du rectum dont l'origine lymphogranulomateuse a pu être mise en évidence. L'interprétation de ce cas est assez délicate. S'agit-il là d'une anergie partielle ? Nous ne pouvons que soulever ce problème sans le résoudre.

11. Rob... reçoit :

Le 8 juin 1932, 1/4 cmc. Aucune réaction thermique.

Le 5 septembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°8.

Le 7 septembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°7.

Le 9 septembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39.

Le 12 septembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 14 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 38°4.

Le 16 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 37°8.

Chez ce sujet, l'adénopathie était apparue vers le 15-20 mai. La réaction de Frei a été négative le 28 mai, le 3 et 19 juin. Elle n'est revenue positive que le 21 août.

12. Dur... reçoit :

Le 30 août 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°9.

Le 1^{er} septembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°3.

Le 3 septembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°2.

Le 5 septembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 38°9.

Le 7 septembre 1932, 5 cmc. Ascension thermique à 40°5.

Le 9 septembre 1932, 4 cmc. Rien.

Le 12 septembre 1932, 6 cmc. Ascension thermique à 38°9.

13. D'Ho... reçoit :

Le 30 août 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique (?) à 37°7.

Le 1^{er} septembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°4.

Le 3 septembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 38°7.

Le 5 septembre 1932, 3 cmc. Aucune réaction thermique.

Le 7 septembre 1932, 5 cmc. Aucune réaction thermique.

Le 9 septembre 1932, 6 cmc. Aucune réaction thermique.

Le 12 septembre 1932, 6 cmc. Aucune réaction thermique.

14. Zab... reçoit :

Le 7 septembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°7.

Le 9 septembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 12 septembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique (?) à 37°6.

Le 14 septembre 1932, 4 cmc. 5. Ascension thermique à 38°5.

Le 16 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 38°1.

15. Ben... reçoit :

Le 26 septembre 1932, 1 cmc. *Aucune réaction fébrile* (1).

Le 28 septembre 1932, 2 cmc. *Aucune réaction fébrile*.

Le 4 octobre 1932, 5 cmc. Ascension thermique à 39°2.

16. Mme Mas... reçoit :

Le 16 septembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°4.

Le 19 septembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°2.

Le 21 septembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 38°2.

Le 23 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 26 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 38°8.

Le 28 septembre 1932, 5 cmc. 5. Ascension thermique à 38°6.

Le 4 novembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 38°8.

17. Bay... reçoit :

Le 25 octobre 1932, 1/2 cm. Ascension thermique à 38°3.

1. Ce malade avait néanmoins une réaction de Frei positive.

A. Maisler

Le 20 octobre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 38°2.

18. Rav..., reçoit :

Le 25 octobre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 37°9.

Le 29 octobre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°3.

Le 3 novembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 38°7.

19. Dor..., reçoit :

Le 25 octobre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°8.

Le 29 octobre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°8.

Le 4 novembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 38°7.

20. Gro... reçoit :

Le 17 novembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 23 novembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 38°5.

Le 26 novembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 39°1.

Le 29 novembre 1932, 5 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 5 décembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°2.

21. Bri... reçoit :

Le 17 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°7.

Le 26 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°7.

Le 11 janvier 1933, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

22. Wag... reçoit :

Le 5 décembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 26 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 40°7.

Le 11 janvier 1933, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

23. Del... reçoit :

Le 22 décembre 1932, 1/2 cmc. *Aucune réaction fébrile.*

Le 26 décembre 1932, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

Le 14 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 40° :

24. Poi... reçoit .

Le 2 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°2.

Le 21 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 40°.

1. La réaction de Frei intradermique n'est devenue positive que le 6 janvier 1933.

25. Fal... reçoit :

Le 5 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°4.

Le 14 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°3.

26. Dau... reçoit le 14 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°6.

27. Kie..., reçoit le 13 février 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°4.

28. Mme Van Ho... reçoit :

Le 18 février 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°6.

Le 24 février 1933, 3 cmc. Ascension thermique à 39°9.

Le 27 février 1933, 5 cmc. Ascension thermique à 39°6.

Le 1^{er} mars 1933, 6 cmc. Ascension thermique à 38°6.

Le 3 mars 1933, 10 cmc. Ascension thermique à 38°1.

Le 19 mars 1933, 1 cmc. Ascension thermique à 39°3.

II. — Chancrelleux.

Les sujets suivants étaient pour la plupart porteurs de bubons (1). Quelques-uns n'avaient que

1. Exactement 10 bubons et 4 chancrelles simples.

des chancrelles. Ils avaient tous des intra-dermo-réactions au Dmelcos positives et des réactions de Frei négatives.

1. Sor... reçoit le 3 juin 1932, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

2. Ber... reçoit le 6 juin, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

3. Ver... reçoit le 8 juin, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

4. Las... reçoit le 10 juin, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

5. Meh... reçoit le 10 juin, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

6. Mal... reçoit le 11 juin, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

7. Pens... reçoit le 20 juin, 1 cmc. *Ascension thermique à 38°7*. Mais on ne peut en tenir compte, car ce malade a fait les jours précédents 38°1 et les jours suivants jusqu'à 38°5, fièvre en rapport avec un gros bubon aigu et douloureux.

Reçoit le 1^{er} juillet 1932, 1 cmc. Rien.

8. Gar... (chancrelles sans bubon), reçoit :

Le 30 novembre 1932, 2 cmc. 1/2. *Réaction fébrile à 38°7*.

Le 10 décembre 1932, 2 cmc. *Réaction fébrile à 39°3*.

Le 17 décembre 1932, 1/2 cmc. Réaction fébrile à 38°6.

9. Mlle Ro... reçoit le 3 décembre 1932, 2 cmc. Aucune réaction fébrile.

10. Rue... reçoit le 10 décembre 1932, 2 cmc. Aucune réaction fébrile.

11. Ans... reçoit le 2 septembre 1932, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

12. Far... reçoit le 14 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.

13. Mme Altr... reçoit le 19 janvier 1932, 1/2 cmc.
Réaction fébrile à 38°.

14. Moh... reçoit le 17 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.

III. — Témoins divers.

1. Rol... Lupus, reçoit le 6 juin 1932, 1/4 cmc. Rien.

2. Fra... P. G., reçoit le 10 juin 1932, 1/2 cmc. Rien.

3. Pop... Dermite de jambe, reçoit le 11 juin 1932, 1/2 cmc. Rien.

4. Doy... Ulcère de jambe, reçoit le 11 juin 1932 1/2 cmc. Rien.

Le 1^{er} juillet 1932, 1/2 cmc. Rien.

5. Lah..., Syphilis secondaire reçoit le 11 juin 1932 1/2 cmc. Rien.

6. Eng., Onycomycose reçoit le 11 juin 1932 1/2 cmc Rien.

7. Mme Sed... Syphilis secondaire, reçoit le 11 juin 1932, 1/2 cmc. Rien.
8. Mail... Epithélioma cutané, reçoit le 15 juin 1932, 1/2 cmc. Rien.
9. Osm... Lupus, reçoit le 15 juin 1932, 1/2 cmc. Rien.
10. Mme Car... Dermite streptococcique, reçoit le 15 juin 1932, 1/2 cmc. Rien.
11. Mme Art... Dermite mercurielle, reçoit le 15 juin 1932, 1 cmc. Rien.
12. Mme Bat... Dermite professionnelle, reçoit le 15 juin 1932, 1 cmc. Rien.
13. Mai... Ulcère de jambe, reçoit le 1^{er} juillet 1932, 2 cmc. Rien.
14. De Duy..., Dermite eczématiforme, reçoit :
Le 9 septembre 1932, 1/2 cmc. Rien.
Le 14 septembre 1932, 1 cmc. 1/2 Rien.
15. Duth... Dermite professionnelle, reçoit le 26 septembre 1932, 1/2 cmc. Rien.
16. Ber. . Eléphantiasis de jambe, reçoit :
Le 25 octobre 1932, 1/2 cmc. Rien.
Le 29 octobre 1932, 2 cmc. Rien.
Le 3 novembre 1932, 2 cmc. 5. Rien.
17. Lec... Ulcère de jambe, reçoit :
Le 25 octobre 1932, 2 cmc. Rien.
Le 3 novembre 1932, 2 cmc. 5. Rien.
18. Mme Van... Syphilis tertiaire, reçoit le 4 novembre 1932, 2 cmc. 5. Rien.

19. Nid... Psoriasis, reçoit :

Le 4 novembre 1932, 2 cmc. 5. Rien.

Le 2 décembre 1932, 2 cmc. 2. Rien.

20. Marv... Dermite professionnelle, reçoit :

Le 9 novembre 1932, 2 cmc. Rien.

Le 26 novembre 1932, 2 cmc. Rien.

21. Voi... Balanite, reçoit le 30 novembre 1932,

2 cmc. 5. Rien.

22. Parv... Eczématides, reçoit le 2 décembre 1932,

2 cmc. Rien.

23. Mlle Baz... Dermite des mains, reçoit :

Le 1^{er} décembre 1932, 2 cmc. *Réaction fébrile à 38°.*

Le 9 décembre 1932, 2 cmc. *Réaction fébrile à 39°2*

Le 17 décembre 1932, 1/2 cmc. Rien.

24. Mme Pom... Urticaire, reçoit :

Le 2 décembre 1932, 2 cmc. *Ascension thermique à 40°.*

Le 9 décembre 1932, 2 cmc. *Ascension thermique à 39°7.*

Le 17 décembre 1932, 1/2 cmc. *Ascension thermique à 38°4.*

25. Mme Cham... Plaie infectée de jambe, reçoit :

Le 2 décembre 1932, 2 cmc. *Ascension thermique à 39°5.*

Le 9 décembre 1932, 2 cmc. *Ascension thermique à 39°9.*

Le 17 décembre 1932, 1/2 cmc. *Ascension thermique à 37°9.*

Le 2 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.

26. Bar... Onycomycose, reçoit le 3 décembre 1932,
2 cmc. Rien.
27. Beau... Talalgie, reçoit le 5 décembre 1932, 2 cmc.
Rien.
28. Lar... Ecthyma, reçoit le 5 décembre 1932, 2 cmc.
Rien.
29. Gri... Syphilis secondaire, reçoit le 10 décembre
1932, 2 cmc. Rien.
30. Est... Dermite streptococcique, reçoit le 10 décembre
1932, 2 cmc. Rien.
31. Long... Artérite, reçoit le 10 décembre, 2 cmc.
Rien.
32. Mme Driv... Eczéma de la face, reçoit le 12 décem-
bre, 2 cmc. Rien.
33. Mme Gam... Syphilis tertiaire, reçoit le 12 décem-
bre, 2 cmc. Rien.
34. Dus... Syphilis tertiaire, reçoit le 13 décembre
1932, 2 cmc. Rien.
35. Deus... Impétigo, reçoit le 16 décembre 1932, 2 cmc.
Rien.
36. Fer... Chancre syphilitique, reçoit le 16 décembre
1932, 2 cmc. Rien.
37. Gros... Intertrigo, reçoit le 2 janvier 1933, 1/2 cmc.
Rien.
38. Leb... Ulcère de jambe, reçoit :
Le 2 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.
Le 9 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.

39. Ber... Noeovocarcinome, reçoit :
Le 2 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.
Le 17 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.
40. Dar... Zona, reçoit le 2 janvier 1933, 1/2 cmc.
Rien.
41. Deso... Psoriasis, reçoit le 1 janvier 1933, 1/2 cmc.
Rien.
42. Bom... Syphilis secondaire, reçoit le 5 janvier 1933,
1/2 cmc. Rien.
43. Mme Sam... Syphilis secondaire, reçoit le 9 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.
44. Mme Blan... Paraplégie spasmodique, reçoit le
9 janvier, 1/2 cmc. Rien.
45. Mme Mar... Intertrigo, reçoit le 9 janvier 1933,
1/2 cmc. Rien.
46. Mme Mon... Ulcère de jambe, reçoit le 11 janvier,
1/2 cmc. Rien.
47. Lech... Actinomycose, reçoit le 11 janvier 1933,
1/2 cmc. Rien.
48. Cha... Chancre syphilitique, reçoit :
Le 11 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.
Le 21 janvier 1933, 1/2 cmc. Rien.
49. Mme Del... Syphilis secondaire, reçoit le 11 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.
50. Mme Gand... Plaie de jambe, reçoit le 14 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.
51. Mme Bail... Dermite streptococcique, reçoit le
14 janvier, 1/2 cmc. Rien.

52. Auc..., Abscès de la fesse reçoit le 17 janvier
1/2 cmc. Rien.
53. Mme Hu... Syphilis tertiaire, reçoit le 17 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.
54. Mme Del... Syphilis secondaire, reçoit le 17 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.
55. Mme Cou... Noeovocarcinome, reçoit le 21 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.
56. Mme Meat .. Syphilis secondaire, reçoit le 21 jan-
vier 1933, 1/2 cmc. Rien.
57. Pou... Erythrodermie arsénicale, reçoit le 21 janvier
1933, 1/2 cmc. Rien.

IV. — **Ano-rectites, rétrécissements du rectum et syndromes associés.**

S'il est parfois délicat de distinguer la maladie de Nicolas-Favre des bubons chancrelleux, il est beaucoup plus difficile encore d'affirmer le rôle de la lymphogranulomatose dans l'étiologie des ano-rectites, des rétrécissements rectaux et des syndromes éléphantiasiques ano-recto-génitaux.

L'origine lymphogranulomateuse de ces maladies a été affirmée par Yersild, Frei et A. Koppel, Nicolas, Favre. Nombre d'auteurs se sont ralliés à cette opinion. Et la présence du virus de la maladie de Nicolas-Favre dans les lésions d'une ano-rectite ulcéro-végétante, démontrée par MM. P. Ravaut, C. Levaditi, A. Lambling et R. Cachera a donné

à cette étiologie une base expérimentale de premier ordre (1).

Néanmoins, de nombreux auteurs, s'ils reconnaissent que la lymphogranulomatose joue souvent (et non pas toujours) un rôle dans ces nombreux syndromes (syphilome ano-rectal, rectite et rétrécissements, éléphantiasis génitaux), considèrent que d'autres facteurs étiologiques coexistent souvent ou même sont seuls retrouvés. Ces facteurs sont avant tout : la sodomie, la gonococcie rectale, le chancre mou, la syphilis, la tuberculose et la nocardia (Prof. Gougerot). A ce sujet, il y a eu encore des discussions à la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie depuis quelques mois et jusqu'à la séance de février 1933, entre O. Yersild, partisan de l'origine lymphogranulomateuse de ces syndromes, et le Professeur Gougerot soutenant leur origine multiple et souvent complexe.

Aussi, à notre point de vue, devient-il nécessaire d'envisager succinctement leur diagnostic morphologique et de donner quelques renseignements supplémentaires quant à leur étiologie. Nous signalerons, pour chaque malade, la présence ou l'absence de syphilis et les résultats des intradermo-réactions au Dmelcos et au Frei que nous avons pratiquées systématiquement. Quant à la sodomie,

1. *La présence du virus de la maladie de Nicolas-Favre dans les lésions d'un malade atteint d'ano-rectite ulcéro-végétante*, par MM. P. Ravaut, G. Levaditi, A. Lambling et R. Cachera. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, janvier 1932, t. CVII, n° 3.

elle a été avouée dans la majorité des cas ; dans les autres, elle était plus que probable.

1. Mme Pier..., 40 ans, ancien rétrécissement du rectum opéré par Lécène il y a 12 ans. Œdème modéré de la lèvre gauche. Actuellement suintement glaireux modéré. Au toucher rectal : cloaque anal fibreux, cicatriciel ; rétrécissement serré, canaliculaire vérifié par rectoscopie siégeant de 6 à 12 cm. de l'orifice anal. Syphilis ancienne plus ou moins traitée ; actuellement Hecht et Kahn négatifs. Intradermo-réaction au Dmelcos fortement positive. Réaction de Frei négative à plusieurs reprises (1).

Reçoit :

Le 20 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°6.

Le 29 novembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 40°1.

Le 28 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°7.

2. Mlle Lag..., 45 ans. Syndrome ano-vulvaire. Œdème éléphantiasique des grandes lèvres, du périnée. Infiltration de la marge de l'anus. Anite ulcéreuse, proliférante, suintante sans rétrécissement. Rectum à peu près indemne. Syphilis ancienne traitée. Actuellement, Hecht et Kahn négatifs. Intradermo-réaction au Dmelcos faiblement posi-

1. La réaction de Frei devient positive le 27 juin 1932, 7 jours après injection I. V. d'antigène. Cela ne se produit pas chez les témoins qui reçoivent les mêmes injections, comme nous l'avons vu dans un chapitre antérieur.

sitive. Intradermo-réaction au Frei faiblement positive. Elle est devenue beaucoup plus forte (avec les mêmes antigènes), huit jours après l'injection intraveineuse du 20 juin.

Reçoit :

Le 20 juin 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°3.

Le 31 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°6.

3. (1) Mlle Fav..., 23 ans. Malade du service de M. le Dr Tourraine qui a bien voulu nous permettre d'essayer le traitement par antigène intraveineux, ce dont nous le remercions vivement. Rectite proliférante et suintante. A eu il y a 5 ans des adénopathies inguinales gauches et des abcès de la marge, fistulisés pendant longtemps. Intradermo-réaction au Frei positive ; au Dmelcos négative.

Reçoit :

Le 9 juillet 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°2.

Le 12 juillet 1932, 1 cmc. 1/2. Ascension thermique à 39°7.

Le 15 juillet 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 39°6.

Le 18 juillet 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 38°8.

Le 20 juillet 1932, 5 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 25 juillet 1932, 5 cmc. Ascension thermique à 39°

1. Inédite.

Le 1^{er} août 1932, 4 cmc. 1/2. Ascension thermique à 38°9.

4. (1) Mlle Hau..., 32 ans. Malade du service de M. le Dr Tourraine. Rétrécissement du rectum, rectite végétante et suintante. Fistules anales consécutives à des abcès de la marge. A eu il y a 3 ans, au début de la rectite, des adénopathies inguinales suppurées. Syphilis ancienne bien traitée dès le début. Intradermo-réactions au Frei et au Dmelcos positives.

Reçoit :

Le 15 juillet 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°6.

Le 20 juillet 1932, 1 cmc. 1/2. Ascension thermique à 39°4.

Le 22 juillet 1932, 3 cmc. Ascension thermique (à ??).

Le 25 juillet 1932, 3 cmc. Ascension thermique (à ??).

5. Hir..., 38 ans. Rétrécissement du rectum avec rectite hémorragique. Fistule anale. Aurait contracté la syphilis en Orient ; régulièrement traité. Actuellement, réactions sérologiques et P. L. négatives. Intradermo réaction au Dmelcos négative. Intradermo-réaction de Frei positive.

Reçoit :

Le 9 novembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°2.

Le 17 novembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°9.

1. Inédite.

Le 23 novembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 38°8.

Le 26 novembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 37°6.

Le 28 novembre 1932, 6 cmc. Ascension thermique à 38°.

Le 8 décembre 1932, 2 cmc. Rien.

Le 18 janvier 1933, 1 cmc. Rien.

6. Mme Lam..., 50 ans. Rétrécissement du rectum. Condylomes. Hecht négatif. Intradermo-réaction au Dmelcos fortement positive. Réaction de Frei d'abord négative, puis fortement positive.

Reçoit :

Le 1^{er} décembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 40°.

Le 26 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 37°8.

Le 28 décembre 1932, 1 cmc. Ascension thermique à 38°2.

Le 17 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°6 (1).

7. Mme Pic..., 38 ans. Anite ulcéreuse ayant débuté il y a 2-3 mois seulement. Pas de rectite, pas de vulvite, pas d'adénopathie inguinale. Pas de syphilis. Hecht et Kahn négatifs. Intradermo-réaction au Dmelcos fortement

1. Il s'agit là d'un antigène très actif.

positive. Intradermo-réaction de Frei négative et le restera par la suite.

Reçoit :

Le 5 décembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 38°5.

Le 9 décembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 39°3.

Le 16 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 37°8.

8. Par..., 25 ans. Rétrécissement du rectum, serré, bas situé, non proliférant, ni suintant. Quelques petits ganglions inguinaux non suppurés. Pas de syphilis, Hecht et Kahn négatifs. Intradermo-réaction au Dmelcos négative. Réaction de Frei fortement positive.

Reçoit le 20 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°9.

9. Mlle Mef..., 22 ans. Rectite proliférante et purulente datant de 6 mois. A eu deux ans auparavant des adénopathies inguinales bilatérales suppurées dont on voit les cicatrices de fistules. Pas de syphilis. Hecht et Kahn négatifs. Intradermo-réaction au Dmelcos négative. Réaction de Frei positive mais faible (à plusieurs reprises et avec des antigènes différents) même après les injections intraveineuses d'antigène. Reçoit :

Le 22 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°.

Le 26 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 37°9.

Le 28 décembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°1.

Le 2 janvier 1933, 2 cmc. Température 37°6.

Le 5 janvier 1933, 2 cmc. Ascension thermique à 38°2.

Le 9 janvier 1933, 2 cmc. Ascension thermique à 38°2.

Le 13 janvier 1933, 4 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 18 janvier 1933, 4 cmc. Ascension thermique à 38°2.

10. Ser..., 39 ans. Rétrécissement anorectal, bas situé ; condylômes et végétations périanales. Hémoptysies intermittentes. Lésions pulmonaires fibreuses, probablement tuberculeuses bien que l'on n'ait pas pu mettre en évidence de bacilles de Koch dans les crachats. Syphilis ancienne très bien traitée. Le rétrécissement était apparu avant la syphilis. Actuellement, Hecht et Kahn négatifs. Intradermo-réaction au Dmelcos négative. Réaction de Frei faiblement positive non modifiée par les injections d'antigène par voie veineuse, reçoit :

Le 22 décembre 1932, 1/2 cmc. Rien.

Le 26 décembre 1932, 1/2 cmc. Rien.

Le 21 janvier 1933, 1/2 cmc. Ascension thermique à 39°.

(ce dernier antigène était beaucoup plus actif que les précédents).

11. M X... Malade de ville de M. le Docteur Ravaut.

Rétrécissement rectal très serré. Rectite avec suintement abondant, glaireux, sanguinolent. Pas de syphilis. Intradermo-réaction au Dmelcos négative. Réaction de Frei positive. Reçoit :

Le 29 novembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 40°.

Le 13 décembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 40°.

Le 22 décembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 40°.

Le 5 janvier 1933, 2 cmc. Ascension thermique à 39°.

Le 9 février 1933, 2 cmc. Ascension thermique à 39°7.

Le 6 mars 1933, 2 cmc. Ascension thermique à 40°3.

12. Mme Chi..., 31 ans. Ulcération des petites lèvres avec infiltration de la région du méat, du clitoris et du mont de Vénus. Quelques petits ganglions inguinaux. Pas de syphilis. Pas de bacilles de Ducrey ni de bacilles crassus dans l'ulcération. Intradermo-réaction au Dmelcos négative. Réaction de Frei fortement positive. Reçoit :

Le 16 septembre 1932, 1/2 cmc. Ascension thermique à 38°3.

Le 19 septembre 1932 1 cmc. Ascension thermique à 39°2.

Le 21 septembre 1932, 2 cmc. Ascension thermique à 38°7.

Le 23 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 40°2.

Le 26 septembre 1932, 4 cmc. Ascension thermique à 40°5.

Le 28 septembre 1932, 3 cmc. Ascension thermique à 37°6.

13. Mme Cos..., 51 ans. Malade du service du Professeur Gougerot (1). Eléphantiasis de la fesse et de la lèvre gauche. Reclite sans rétrécissement. Adénopathies inguinales non suppurées. Intradermo-réactions de Frei et au Dmelcos négatives. Intradermo-réaction à la tuberculine positive. B.-W. variable ; une fois négatif, ultérieurement moyennement ou faiblement positif.

Reçoit le 27 février 1933, 1/2 cmc. Aucune réaction fébrile.

1. Cette malade a été présentée par M.M. Gougerot, R. Cohen et A. Pathé, *Syndrome éléphantiasique recto-ano-vulvaire abcédé et fistulisé avec toutes réactions de Frei, etc., négatives. Bull. de la Soc. de dermatologie et syphiligraphie* ; séance du 9 février 1933.

- DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE PREMIER

Résultats thérapeutiques

Des essais de traitement de la maladie de Nicolas-Favre par des méthodes comparables à la vaccinothérapie ont été faits. Comme on ne pouvait s'adresser à un vaccin microbien, on a employé les produits lymphogranulomateux eux-mêmes.

Ainsi, MM.P. Delbet, Beauvy et Ménégaux (1) ont enlevé chirurgicalement les ganglions de 3 malades porteurs de poradénite. Les ganglions ainsi prélevés ont été séchés, broyés, filtrés, chauffés et injectés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, en 3-4 fois. Chaque injection a été suivie de réactions fébriles à 38°5-39°. La guérison a été obtenue rapidement en 15-20 jours. Il faut remarquer l'association de l'intervention chirurgicale qui d'ailleurs peut à elle seule amener la guérison.

M. Milan Kitchewatz a employé du pus ganglionnaire dilué et chauffé, avec des résultats discutables.

MM. Nicolas, Favre et Lebeuf (2) ont employé,

1. *Loc. cit.*

2. Voir *la Médecine*; nov. 1936, 11^e année, n° 16.

soit du pus ganglionnaire, soit de l'extrait glyciné de ganglions desséchés. Ils n'ont remarqué aucun résultat favorable et attribuent à l'acte chirurgical la guérison dans les 3 cas de MM. P. Delbet, Beauvy et Ménégaux.

M. Hellerströw, le premier, a employé l'injection intraveineuse d'antigène de Frei d'origine ganglionnaire. Il signalait un cas favorable en 1931 (1).

Avec MM. Levaditi et P. Ravaut (2) nous avons employé pour la première fois en juin 1932 les injections intraveineuses d'antigène préparé à partir de l'écorce cérébrale des singes infectés, porteurs d'une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse.

Depuis MM. Altman et Pilot (3) ont traité 3 sujets atteints de poradénite par des injections sous-cutanées à doses progressives de pus ganglionnaire. Ces injections se sont accompagnées de réactions focales. Après la 4^e les fistules se sont taries.

M. Gay Pietro (4) a traité par des injections intraveineuses d'antigène lympho-granulomateux 7 malades : 4 atteints de poradénite, 3 de rétrécissement du rectum. Il remarque également que les

1. Réunion dermatologique de Strasbourg, 1931.

2. *Loc. cit.*

3. *Lymphogranulome inguinale*, par Altman et Pilot. *Archives of dermatology and syphilology*, vol. XXVI, n° 5, nov. 1932, p. 868.

4. Gay Prieto J., *El tratamiento biológico de linfogranulomatosis subaguda con inyecciones intravenosas del antígeno específico*. *Archivos de med. cir. y especial.*, XXXV, n° 49, 3 déc. 1932 p. 985.

réactions fébriles, importantes (40°.41°) après la première injection, diminuent d'intensité après les suivantes. Les 4 sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre ont guéri. Sur les 3 rétrécissements du rectum, l'un guérit, le 2^e fut amélioré, mais le 3 n'accusa aucun changement.

Nous allons exposer notre statistique comprenant les malades qui avaient fait l'objet de la communication de juillet 1932 et d'autres suivis depuis.

1^o MALADIES DE NICOLAS-FAVRE. — Nous avons traité par des injections intraveineuses répétées d'antigène lymphogranulomateux une série de 13 malades. Avant d'envisager les effets thérapeutiques observés chez ces sujets, signalons que nous n'avons remarqué chez les autres malades porteurs d'une poradénite, qui avaient reçu 1, 2, 3 injections intraveineuses espacées d'antigène à titre diagnostique (1), aucune action favorable méritant d'être retenue.

Ces 13 sujets traités par la vaccinothérapie intraveineuse peuvent être divisés en deux groupes :

Dans le premier, nous classons les malades traités uniquement par la vaccinothérapie intraveineuse.

Dans le second, les malades ayant eu, auparavant, un autre traitement.

I. Faute d'antigène, nous n'avons pu traiter par cette méthode tous nos malades.

a) Le premier groupe comprend 8 malades. Parmi eux Bon... (obs. 6) n'a présenté aucune modification locale après les injections de vaccin. Il faut insister sur le fait que les réactions fébriles ont toujours été minimales (entre 38°3 et 37°7). La réaction de Frei était positive, mais faible. Un autre malade de ce groupe (D'ho..., obs. n° 9) guérit à peu près complètement après 7 injections d'antigène par voie intraveineuse. Les réactions fébriles étaient modérées bien que ce malade eût une réaction de Frei fortement positive. Cliniquement, les masses ganglionnaires diminuent nettement après les 3 premières injections, puis lentement. Il sort guéri 25 jours après le début du traitement. Mais nous ne l'avons pas revu. Instruit par les malades dont nous allons parler plus bas, nous devons nous demander si sa poradénolymphite n'allait pas reprendre son évolution quelque temps après. Pour prévenir cette éventualité nous avons prescrit la solution de Lugol par voie intraveineuse et *per os*. Les 6 autres malades (4) ont présenté une évolution exactement calquée l'une sur l'autre. Les injections intraveineuses ont provoqué une amélioration notable. Dès la deuxième ou troisième piqûre, la masse ganglionnaire diminue nettement, elle devient moins inflammatoire, indolore si elle avait été douloureuse; la périadénite diminue et permet souvent de distinguer les uns des autres les ganglions

entrant dans la constitution du bloc ganglionnaire. Mais après 10 ou 15 jours on n'arrive plus à faire diminuer ce qui reste de la masse ganglionnaire. La vaccinothérapie n'a plus de prise sur elle.

Dans un de ces six cas (obs. 4, Kem...) la résorption de la masse ganglionnaire fut si remarquable que le malade quitta l'hôpital. Mais quelques jours après, la maladie reprit, la masse ganglionnaire réapparut et se mit à suppurer.

En somme, la vaccinothérapie intraveineuse a une *action des plus nettes sur la poradénite*, quand on l'applique seule, mais elle ne suffit qu'exceptionnellement à la guérir.

b) Le deuxième groupe comprend 5 malades (obs. 1, 3, 5, 7, 10). Parmi ceux-ci il y en a 2 (obs. 1 et 3) qui étaient porteurs de maladie de Nicolas-Favre. Le premier guérit en 2 ou 3 semaines après deux injections seulement, qui s'étaient accompagnées de réaction fébrile notable. Le deuxième finit par guérir après 3 ou 4 semaines de traitement vaccinothérapique. Le rôle de celui-ci nous a semblé assez net dans ces deux cas, car il s'agissait de maladies anciennes, rebelles à l'électro-coagulation et aux multiples traitements chimiques essayés chez eux. Les trois derniers malades (obs. 5, 7, 10) ont été traités d'abord par l'électro-coagulation, puis dès la chute de l'escarre par vaccinothérapie intraveineuse. Ils ont guéri, l'un en 4 semaines, les deux autres en 6 semaines. Le rôle de la vaccinothérapie

est délicat à apprécier, car l'électro-coagulation guérit à elle seule la maladie Nicolas-Favre. Néanmoins, si on ne lui associe pas un traitement chimique (lugol, sels d'antimoine) l'évolution favorable est plus longue à se dessiner. Or, nous avons remarqué une diminution plus rapide des ganglions visibles au fond de la plaie d'électro-coagulation, quand on fait de la vaccinothérapie. Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux de l'association de l'électro-coagulation et du Lugol *per os* et intraveineux.

2^o ANO-RECTITES, RÉTRÉCISSEMENTS DU RECTUM, SYNDROMES ANO-GÉNITAUX. — Six sujets atteints d'une de ces affections ont été traités par les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux. Chez 4 d'entre eux, le résultat a été pour ainsi dire nul. Il faut en rapprocher les 7 autres sujets de cette série qui n'ont reçu que 1, 2 ou 3 injections à titre diagnostique. Aucune action favorable ne leur a succédé.

Par contre, chez 2 sujets, nous avons obtenu des résultats thérapeutiques, évidents chez l'un, remarquables chez l'autre.

Le premier était une malade (Mlle Chi..., obs. 12) atteinte d'ulcération vulvaire avec infiltration éléphantiasique, évoluant depuis des années. Après 7 injections intraveineuses d'antigène, l'ulcération diminue de moitié ainsi que l'œdème éléphantiasique. Cette amélioration ne s'est pas maintenue car l'affection est revenue à son état antérieur, après quelques mois.

Le deuxième était un sujet (obs. 11, M. X...) atteint de rectite purulente, hémorragique, avec rétrécissement du rectum. La vaccinothérapie intraveineuse a transformé complètement ce malade. En l'espace de 2 ou 3 mois, après 6 injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux, l'amélioration a été remarquable : la rectite a guéri complètement. Le rétrécissement antérieurement serré, infranchissable, est devenu largement perméable, enfin la péri-ano-rectite a diminué notablement.

CHAPITRE II

Interprétation des résultats et conclusions pratiques

Il est évident qu'au cours de la maladie de Nicolas-Favre, la vaccinothérapie ne nous a pas donné les résultats que nous espérions. Et pourtant, la condition générale essentielle et nécessaire pour qu'une vaccinothérapie spécifique agisse, existe ici nettement : c'est *l'état de sensibilisation de l'organisme qui fait, que pour une dose d'antigène, qui chez un sujet normal ne donne rien, l'organisme sensibilisé réagit par l'éclosion de phénomènes réactionnels* (1). Ce sont ces derniers qui, par les réactions inflammatoires locales, la phagocytose, aboutissent à la destruction du foyer infectieux. C'est ce qui se passe au cours des bubons chancrelleux, de la fièvre de Malte. Pourquoi n'en est-il pas de même au cours de la poradénolymphite ? Celle-ci est pourtant une affection sensibilisante au plus haut

1. Voir à ce sujet, *Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique* MM. Teissier, Reilly, Rivalier. *Ann. de Méd.*, février-mars 1929.

chef. Les injections intraveineuses d'antigène provoquent des réactions spécifiques notables. Et pourtant, le résultat thérapeutique n'est que réduit. La vaccinothérapie agit nettement, puisque nous avons vu diminuer notablement le volume des masses ganglionnaires, mais elle ne suffit pas pour guérir.

Ce fait est dû à l'absence d'une condition très importante : c'est le *facteur local*. Wright (A.) a insisté justement sur ce point (1). Pour qu'une méthode biologique (vaccinothérapie, protéino-thérapie) agisse, il faut que la lésion puisse être atteinte. Sur les vieux abcès entourés de sclérose, sur les lésions inflammatoires enkystées, l'organisme ne peut agir. Il essaiera d'isoler, d'enkyster par la sclérose ces nids microbiens qu'il ne peut détruire. La chimiothérapie est également et pour les mêmes motifs sans action. On voit ainsi au cours de l'actinomyose l'absence d'efficacité de l'Iode. De même, au cours des bubons chancrelleux déjà suppurés, la vaccinothérapie est insuffisante pour amener la guérison. Il faut lui associer l'ouverture chirurgicale. M. Ravaut (2) a proposé le drainage par l'électro-coagulation. Cette méthode

1. *Ann. Inst. Past.*, t. XLI, n° 12, déc. 1927.

2. Voir à ce sujet Ravaut et Filliol, *Traitement par diathermo-coagulation de l'actinomyose cervico-faciale*, Soc. de Derm., 13 déc. 1928, Ravaut et Mlle Landowski, *Le drain diathermo-coagulant dans le traitement des bubons de l'aîne*, Soc. Fr. de Derm., 12 déc. 1929, et enfin la thèse inspirée par M. Ravaut à Mme Laporte, *Contribution à l'étude du traitement des bubons inguinaux suppurés par l'électro-coagulation*. Th. Paris, 1931.

permet une ouverture prolongée, car la cicatrisation est lente. Pendant ce temps, on peut traiter l'affection, soit par vaccinothérapie, soit par chimiothérapie ; on obtient ainsi d'excellents résultats.

Il en est de même au cours de la maladie de Nicolas-Favre. Anatomiquement on trouve des gommes, des micro abcès entourés d'une gangue scléreuse importante, des fistules à trajet tortueux et fibreux. On conçoit que l'organisme ne puisse que difficilement et incomplètement résorber ces lésions. De même, les substances chimiques n'y pénètrent qu'à peine. Aussi est-il nécessaire de traiter chirurgicalement ces lésions. L'électro coagulation nous a rendu ici de grands services. Une fois l'escarre tombée, un traitement général, soit vaccinothérapie, soit chimiothérapie, arrive dans de bonnes conditions pour agir sur le foyer infectieux et en permettre la guérison.

L'association de ce traitement mixte, local et général (1), nous a permis de guérir la plupart de nos malades en 5-6 semaines, ce qui est appréciable pour une affection qui, non traitée, peut durer 6 à 12 mois.

On peut interpréter de la même façon l'inaction habituelle de la vaccinothérapie au cours des syn-

1. En tant que chimiothérapie c'est encore la solution de Lugo *per os* et par voie intraveineuse (associé à l'hyposulfite de soude pour empêcher la phlébosclérose) qui nous a donné les meilleurs résultats.

dromes ano-recto-génitaux. Il s'agit là de lésions anciennes, chroniques, mi-évolutives, mi-cicatricielles, en tout cas fortement scléreuses. On se trouve donc dans des conditions défavorables à cette méthode thérapeutique.

CHAPITRE III

Observations.

Ces observations sont étudiées uniquement du point de vue des résultats thérapeutiques obtenus par l'antigénothérapie intraveineuse. Aussi signalons nous surtout l'état de la maladie au moment et à partir du début de ce traitement. Pour les détails des réactions fébriles secondaires à chaque injection, on se reportera à la Première Partie ; chapitre IV.

A. — Maladies de Nicolas-Favre.

OBSERVATION 1.

Dar..., poradénite ayant débuté en février 1932. Entré dans le service le 29 mars 1932. A ce moment, on constate une poradénite typique avec adénopathies suppurées de la taille d'une petite mandarine. Réaction de Frei positive. Traitement : électro-coagulation au début d'avril et au début de mai. Salicylate de soude intraveineux, puis solution de lugol par voie intraveineuse et *per os*.

Le 1^{er} juin la plaie d'électro-coagulation continue à sup-purer. Au fond, on aperçoit trois ganglions. Injections in-traveineuses d'antigène lymphogranulomateux les 1^{er} et 8 juin, suivies de grosses réactions générales. Dès le sur-lendemain de la première injection, la suppuration dimi-nue. Les jours suivants, elle disparaît. En même temps, les ganglions qu'on aperçoit au fond de la plaie diminuent ; celle-ci se cicatrise dès lors rapidement.

Le 19 juin 1932, le malade sort de l'hôpital. La plaie est cicatrisée et au-dessous, on ne sent plus qu'un petit ganglion dur, scléreux, de la taille d'une noisette.

En résumé, très bon résultat de la vaccinothérapie, sur une maladie de Nicolas-Favre évoluant depuis trois mois et demi, et rebelle au traitement.

OBSERVATION 2

Har..., (correspond à l'observation n° 3 de la Première Partie) entre dans le service le 7 avril 1932 pour une adénopathie inguinale gauche apparue depuis 3 semaines. Deux à trois semaines avant son apparition, le malade avait remarqué une ulcération préputiale qui guérit rapi-dement (micro-chancre). Réaction de Frei positive le 23 avril seulement. A partir du 4 mai, on essaie la vacci-nothérapie par voie sous-préputiale : 4 injections (il s'agit là d'un essai de vaccination par la porte d'entrée). Le 18 mai la masse inflammatoire diminue, n'est plus dou-loureuse, mais des ganglions conglomérés persistent (dimensions d'un œuf). Le 19 mai, électro-coagulation. On refait 3 injections de vaccin sous-préputial. Chacune

d'elle est suivie d'une réaction inflammatoire au niveau de l'injection, véritable réaction de Frei. Le 5 juin, la masse bien que diminuée continue à suppurer. A partir du 6 juin et jusqu'au 20 du même mois, vaccinothérapie intraveineuse à 4 reprises suivie de réactions fébriles notables. La masse semble diminuer beaucoup plus rapidement, la suppuration cesse, la plaie se cicatrise rapidement. Le 25 juin le malade sort de l'hôpital. Sous la cicatrice on sent encore un petit ganglion dur, de la taille d'une noisette.

En résumé, bon résultat de la vaccinothérapie au cours d'une maladie de Nicolas-Favre évoluant depuis 3 mois.

OBSERVATION 3

Berth... (correspond à l'obs. 4 de la Première Partie). Poradénite typique ayant débuté au début de décembre 1931. Avait eu un micro-chancere. Hospitalisé dans le service fin décembre 1931. On trouve à l'examen une métrite chronique, torpide, amicrobienne. Comme le sujet n'avait jamais eu de blennorragie et que l'urétrite a guéri spontanément en quelques jours, il est possible qu'elle soit d'origine lymphogranulomateuse. Réaction de Frei positive. En janvier 1932, du 10 au 23, le malade fait un érythème polymorphe (1) papulo-noueux, avec fièvre à 39° environ, à la suite de quoi la masse ganglionnaire s'affaisse sans disparaître complètement. Il sort de l'hôpital le 7 février ne présentant plus qu'une induration

1. Le sujet avait eu les jours précédents deux injections intraveineuses d'émétine à 0,04.

au niveau de l'adénopathie. Mais, en mars 1932, il rentre dans le service : la maladie avait repris son évolution, il existait une fistule suppurante.

Electro coagulation au début d'avril. Salicylate de soude intraveineux. Le 1^{er} juin, il reste une poche suppurée, fistulisée, de 3-4 cm. de diamètre. Du 3 au 10 juin, reçoit 3 injections intraveineuses d'antigène. La première s'accompagne d'une grosse réaction fébrile, les deux autres de manifestations générales discrètes.

La suppuration cesse, mais reprend vers les 16-18 juin. Les 20 et 22, nouvelles injections intraveineuses de vaccin. Rapidement, la suppuration se tarit et la fistule se cicatrise. Le malade sort complètement guéri le 27 juin 1932.

En résumé, bon résultat de la vaccinothérapie au cours d'une poradénite évoluant depuis 7 mois.

OBSERVATION 4

Kenr..., (correspond à l'obs. 8 de la Première Partie). Entre dans le service le 9 juin 1932 pour une tuméfaction du volume d'une mandarine, siégeant à la partie supéro-interne de la cuisse, sous l'arcade crurale. La masse ganglionnaire n'est pas suppurée. Réaction de Frei positive. Reçoit, du 15 au 29 juin, 4 injections intraveineuses d'antigène. Trois fois sur quatre, réactions générales importantes. Dès le lendemain et surlendemain de la première injection, la masse se dissocie et permet de percevoir les ganglions qui la constituent. Les jours suivants ces ganglions diminuent et le malade sort du service le 8 juillet. De la grosse masse ganglionnaire du début il ne persiste

que 2-3 ganglions minimes. Mais à partir des 10-15 juillet, la maladie reprend son évolution et le malade rentre à l'hôpital, le 22 juillet avec une masse de la dimension d'une grosse noix, siégeant au même endroit qu'auparavant. Electro-coagulation le 25 juillet, puis lugol *per os* et intraveineux. Très rapidement, la plaie devient propre, ne suppure plus, se cicatrise et le malade sort complètement guéri le 25 août 1932.

En résumé, la vaccinothérapie, au cours d'une poradénite récente, non suppurée, fait tomber rapidement la masse ganglionnaire. Mais celle-ci reprend quelques jours après, son évolution, qui va céder rapidement au drainage électro-coagulant.

OBSERVATION 5 .

Lav..., (correspond à l'obs. 6 de la Première Partie). Entre le 4 juin 1932 pour une poradénite ayant débuté 3 semaines auparavant. A l'entrée, on note que la masse ganglionnaire (aine gauche) a la dimension d'une grosse orange, douloureuse, rouge, chaude et dure. Réaction de Frei positive. Electro-coagulation le 15 juin. A partir de la chute de l'escarre le 23 juin, on commence la vaccinothérapie intraveineuse. Le malade reçoit jusqu'au 15 juillet 9 doses progressives. Les premières sont suivies de réactions générales importantes, les dernières ne provoquent plus de manifestations fébriles. La masse ganglionnaire diminue très lentement, pas plus vite, peut-être, que si on n'aurait pas fait de vaccinothérapie. Aussi, à partir du 15 juillet, donne-t-on du lugol *per os* et intraveineux. Les ganglions continuent à diminuer lentement

et la cicatrisation est complète le 3 août, quand le sujet sort de l'hôpital ne présentant plus qu'une induration scléreuse sous la cicatrice.

En résumé, la vaccinothérapie ici n'a donné que des résultats modérés. L'électro-coagulation a fait certainement pour la guérison, autant que la vaccinothérapie et le Lugol.

OBSERVATION 6

Bon..., (correspond à l'obs. 9 de la Première Partie) entre dans le service le 20 juin 1932 pour une adénopathie inguinale ayant débuté 3 semaines auparavant. Trois à cinq jours avant son apparition, le malade avait remarqué une petite « écorchure » préputiale ayant guéri en 5-8 jours. A l'entrée on note à droite une masse rouge lobulée, rémittente, indolore, de la taille d'une petite mandarine ; à gauche même masse un peu plus grosse. Il y a des ganglions iliaques très volumineux. Réaction de Frei positive. Du 25 juin au 1^{er} juillet on pratique 3 injections intraveineuses qui ne provoquent qu'une réaction générale minime. Localement, on n'observe aucun changement. Sort sur sa demande le 5 juillet, sans aucune amélioration.

En résumé résultat nul de la vaccinothérapie. Mais il faut signaler que le sujet n'a eu que peu d'injections et qu'elles n'ont été suivies que de réactions fébriles minimales.

OBSERVATION 7

Rob..., (correspond à l'obs. 11 de la Première Partie). Entre le 30 mai 1932. Les 18-20 mai le malade a remarqué l'apparition d'une petite ulcération préputiale. Les 22-23 survient une adénopathie inguinale gauche. A l'entrée la masse a les dimensions d'une mandarine, non inflammatoire, dure, mobile sur les plans profonds. Le micro-chancres persiste. La réaction de Frei, à plusieurs reprises, et l'hémo-réaction sont négatives. Sort de l'hôpital fin juin sans aucun changement. A partir des 6-10 juillet l'adénopathie augmente et le malade rentre dans le service fin août. A ce moment la masse a la dimension d'une orange, rouge, infiltrée, ramollie. La réaction de Frei est positive.

Electro-coagulation le 31 août 1932. A partir du 5 septembre, moment de la chute de l'escarre, on pratique 6 injections intraveineuses de vaccin, à doses progressives. La dernière le 16 septembre. On note des réactions fébriles notables pour les 4 premières. La suppuration se tarit rapidement. On voit les ganglions diminuer nettement au fond de la plaie. La cicatrisation est rapide : le 30 septembre il ne reste plus qu'une induration légère, mais la plaie est complètement fermée.

En résumé, guérison rapide d'une poradénite par l'électro-coagulation associée à la vaccinothérapie.

OBSERVATION 8

Dur.., (correspond à l'obs. 12 à la Première Partie). Entre le 30 août 1932 pour une adénopathie inguinale

gauche ayant débuté 6 semaines auparavant. A l'examen, la masse a les dimensions d'une petite orange, dure, formée de 3-4 ganglions. Réaction de Frei positive. Du 30 août au 12 septembre le malade reçoit 7 injections de vaccin à doses progressives. Après chaque injection la masse ganglionnaire diminue. Le 13 septembre elle n'a plus que les dimensions d'une noix. Le 14 septembre on électrocoagule les ganglions, et on met le sujet au lugol I.V. et *per os*. Guérison complète en quatre semaines.

En résumé, la vaccinothérapie fait diminuer notablement cette maladie de Nicolas-Favre mais ne suffit pas pour la guérir.

OBSERVATION 9

D'ho..., (correspond à l'obs. 13 de la Première Partie). Entre dans le service le 25 août 1932 pour des adénopathies inguinales bilatérales apparues 4 semaines auparavant. A l'examen on constate que les masses ganglionnaires ont la taille de petites mandarines (plus grosse à droite) moyennement indurées, ramollies par endroits. Réaction de Frei positive. Du 30 août au 12 septembre le malade reçoit 7 injections intraveineuses de vaccin à doses progressives. Les premières s'accompagnent de réactions fébriles modérées, les dernières ne sont suivies d'aucune réaction générale. Rapidement, surtout après les 3 premières injections, les ganglions diminuent. Le 8 septembre on ponctionne un petit ganglion qui avait suppuré du côté gauche. On retire 0 cmc. 5 de pus. Le 15 septembre la masse ganglionnaire de droite, qui était la plus importante a disparu presque complètement ; à gauche, il per-

siste 2 ou 3 petits ganglions isolés les uns des autres. A partir du 16 septembre on donne au malade du lugol *per os* et par voie intraveineuse. Il sort de l'hôpital le 25 septembre 1932. Nous ne l'avons pas revu depuis, et on ne sait pas si la maladie a repris son évolution comme nous l'avons vu plus haut dans l'observation 4.

En résumé, la vaccinothérapie seule a guéri à peu près complètement ce malade atteint de poradénite.

OBSERVATION 10

Fab..., (correspond à l'obs. 14 de la Première Partie). Entre dans le service le 28 juillet 1932 pour une adénopathie inguinale gauche apparue 15-20 jours auparavant. A l'examen, on trouve dans l'aîne gauche 2-3 ganglions empâtés, formant une masse rouge, de la dimension d'une noix. Du côté droit, il y a 2-3 petits ganglions qui étaient passés inaperçus. Réaction de Frei positive. Electro-coagulation de la masse gauche le 25 août 1932. Lugol *per os* et intraveineux. Le 5 septembre, la plaie est assez propre, mais on voit des ganglions au fond de celle-ci et on en sent d'autres en dessous. Du 7 au 16 septembre on fait 5 injections intraveineuses de vaccin à doses progressives. Ces injections produisent des réactions générales modérées. Pendant ce temps on voit les ganglions diminuer lentement. Mais le 20 septembre pour accélérer la guérison on redonne du lugol. La plaie se cicatrise lentement, et le malade sort le 3 octobre avec seulement une légère induration sous la cicatrice.

En résumé, la vaccinothérapie n'a pas eu chez ce malade

une action manifestement plus rapide que si on avait associé à l'électrocoagulation uniquement le lugol.

OBSERVATION 11

Mme Mas... (correspond à l'obs. 16 de la première partie) entre dans le service le 10 septembre 1932 pour une adénopathie inguinale gauche apparue 3 semaines auparavant. A l'examen, on trouve dans l'aîne gauche une masse pluriganglionnaire, rénitente, non suppurée, de la dimension d'une mandarine. Réaction de Frei positive. Du 16 au 28 septembre, la malade reçoit 6 injections intra-veineuses de vaccin lymphogranulomateux à doses progressives. Chacune est suivie d'une réaction fébrile notable, ou modérée. Pendant ce temps et après chaque injection la masse ganglionnaire diminue. Les ganglions peuvent être perçus facilement dans la masse, par suite de la diminution de la périadénite. Mais les jours suivants (du 5-10 octobre), les ganglions commencent à suppurer. Electrocoagulation le 11 octobre 1932 et lugol *per os* et intraveineux. Progressivement, les ganglions qu'on voyait au fond de la plaie diminuent et la malade sort de l'hôpital, le 9 novembre, la plaie étant en bonne voie de cicatrisation.

En résumé, la vaccinothérapie améliore cette maladie de Nicolas-Favre, mais après quelques jours l'évolution vers la suppuration reprend et nécessite un nouveau traitement

OBSERVATION 12

Gro... (correspond à l'observation 20 de la première partie) vint consulter le 10 novembre 1932 pour une adéno-

pathie inguinale droite, apparue 10 jours auparavant. Réactions au Dmelcos et au Frei négatives. Le 17 novembre, le malade entre dans le service. On trouve une masse pluriganglionnaire non suppurée, du volume d'une mandarine. Une hémoréaction à l'antigène lympho-granulomateux est nettement positive le 17 novembre. Le 20 novembre, la réaction de Frei devient également positive (faible). On continue les injections d'antigène, de sorte que le malade en a reçu 5 jusqu'au 5 décembre. Les réactions générales sont notables. Pendant ce temps, la masse ganglionnaire diminue peu à peu, mais elle finit par se stabiliser au volume d'une noix. Aussi, le 14 décembre, la traite-t-on par l'électro-coagulation et puis par du lugol *per os* et intraveineux. L'évolution est favorable mais lentement. La cicatrisation et la résorption plus ou moins complète est à peine terminée à la sortie du malade, le 23 janvier 1933.

En résumé, la vaccinothérapie a fait diminuer cette poradénite, mais n'a pas été suffisante pour la guérir complètement.

OBSERVATION 13

Mlle Van Ho... (correspond à l'observation 28 de la première partie) entre dans le service le 10 février 1932 pour une adénopathie inguinale droite apparue quinze jours auparavant. A l'examen, on trouve une masse pluriganglionnaire de la dimension d'une mandarine, plus ou moins rouge, suppurée et douloureuse. Réaction de Frei positive. Du 18 février au 3 mars, cette malade reçoit des injections intraveineuses d'antigène à dose progressive. Chaque injection a été suivie de forte réaction générale au

début, puis de réactions de plus en plus modérées. Après la deuxième injection on note une amélioration nette. La masse diminue, devient indolore; la rougeur diminue et disparaît presque, la consistance est plus dure, plus fibreuse. Ces phénomènes s'accroissent progressivement, mais à partir du 1^{er} mars il n'y a plus de changement. Il reste 2-3 ganglions plus ou moins agglomérés et formant une petite masse de la dimension d'une noix. On se rend compte qu'on ne pourrait la faire disparaître. Aussi, le 8 mars, change-t-on de traitement : électrocoagulation et lugol *per os* et intraveineux

En résumé, la vaccinothérapie fait diminuer notablement cette maladie de Nicolas-Favre, la refroidit, mais ne suffit pas pour la guérir.

Chez les autres sujets atteints de poradénite, nous n'avons pu essayer l'action de la vaccinothérapie intraveineuse, car on était limité par la quantité d'antigène. Néanmoins, nous pouvons dire qu'avec une ou deux injections, même suivies de fortes réactions générales, on n'a jamais observé une guérison rapide ou une amélioration considérable, évidente, comme cela se voit assez souvent au cours du traitement par le Dmelcos des bubons chancrelleux.

B. — Ano-rectites, rétrécissements du rectum, éléphantiasis ano-génitaux.

Dans ce groupe, 6 malades seulement ont été traités par des injections intraveineuses répétées d'antigène lymphogranulomateux.

Le résumé de leurs observations, avant le traitement, se trouve dans le chapitre IV de la première partie de ce travail (série ano rectites, etc.).

Sur ces 6 malades, 4 (obs. 3, 4, 5, 9), malgré les nombreuses injections reçues, malgré les réactions générales consécutives, parfois intenses et même pénibles, les résultats thérapeutiques ont été nuls. Parfois, il nous avait semblé noter une amélioration, mais elle nous a paru plus tard très douteuse, car ce sont des maladies chroniques que nous avons pu suivre pendant de longs mois ; et, dans cet intervalle, il y a eu des améliorations et des aggravations spontanées ou consécutives à d'autres traitements. M. Tourraine, à qui appartenaient deux de ces malades, et qui les a suivis de son côté, conclut également à un résultat à peu près nul. Nous reprenons ici les observations des deux malades qui ont été nettement améliorés par ce traitement.

OBSERVATION 14.

Mme Chi... Entre le 12 septembre 1932 pour ulcération et œdème vulvaire. Il y a 4-5 ans, elle aurait eu une affection inflammatoire aiguë des deux petites lèvres, diagnostiquée bartholinite double. On ne l'incise pas, car il se produit une fistulisation spontanée. A peu près en même temps apparaît une érosion à la partie inférieure des petites lèvres. Cette érosion s'est agrandie lentement et s'est transformée en une ulcération pour laquelle la malade a été hospitalisée dans un service en 1931. A ce moment-

là, on avait vu une ulcération de la partie inférieure de la vulve, dont l'étiologie n'a pas été trouvée (on n'avait pas pratiqué de réaction de Frei). Après un traitement local antiseptique, l'ulcération avait guéri en bas, mais pas en haut. Depuis sa sortie de l'hôpital, cette ulcération a gagné vers le haut.

A l'entrée dans le service (12 septembre 1932), on trouve à l'examen une ulcération vulvaire, siégeant à la partie supérieure des petites lèvres, surtout à gauche : dimensions 4 5 cm., bords irrégulièrement découpés, ourlés, un peu durs, non décollés ; fond propre rouge, à peu près lisse, ne suintant pas. Il existe en plus une infiltration scléreuse et œdémateuse diffuse (éléphantiasis) relativement discrète de la région du méat, du clitoris, du mont de Vénus. On trouve par ailleurs quelques petits ganglions inguinaux bilatéraux sans aucun caractère, et une cicatrice dans l'aîne gauche consécutive à une incision d'adénopathie inguinale suppurée en 1927. Rien d'ano-rectal. Pas de métrite ; pas de syphilis, Hecht et Kahn négatifs. Intra-dermo-réaction au Dmelcos négative. Réaction de Frei fortement positive. Dans les frottis de l'ulcération on ne trouve ni des bacilles de Ducrey, ni des bacilles crassiques.

Du 16 au 28 septembre on pratique 7 injections intra-veineuses d'antigène lymphogranulomateux à doses progressives. Elles ont été suivies de réactions générales importantes, dépassant 40° à deux reprises. En même temps, l'examen local montrait une amélioration nette et progressive. Le 29 septembre, l'ulcération a diminué de moitié, elle est tout à fait propre. L'infiltration œdémateuse et scléreuse a diminué notablement, toute la région

est plus souple. La malade sort de l'hôpital. Nous l'avons revue en février 1933. L'ulcération et l'infiltration s'étaient étendues à nouveau.

En résumé, la vaccination améliore nettement, mais temporairement un esthiomène vulvaire avec éléphantiasis.

OBSERVATION 15.

M. X... Malade de ville de M. Ravaut. Vient consulter en novembre 1932 pour un rétrécissement du rectum. Début en 1930 par diarrhée, glaires, ténésme. Vu en avril 1930 par M. Bensaude qui trouve une rectite sans rétrécissement. Un an après (mars-avril 1931), le rétrécissement se développe progressivement. En juin 1932, son état général est mauvais : a maigri de 13 kgr. ; localement, le rétrécissement est très important, accompagné de rectite glaireuse, purulente, avec diarrhée profuse (20-25 selles par jour), hémorragies fréquentes. Un traitement par la diathermie et le lugol améliore nettement son état général et local. Il reprend 5-6 kgr., les phénomènes ano-rectaux sont moins pénibles.

Néanmoins, le 29 novembre, on note que le malade a toujours une grosse rectite avec glaires, pus, hémorragies fréquentes, diarrhée avec une dizaine de selles par 24 heures. Au toucher rectal, on trouve un canal anal avec proliférations, cannelures, pérïanite infiltrée. Au-dessus, on tombe sur un rétrécissement rectal tellement serré, qu'il est complètement infranchissable. Intra-dermo-réaction au Dmelcos négative ; réaction de Frei positive. Pas de syphilis, sodomie avouée.

Le 29 novembre le malade reçoit une injection intra-veineuse de 2 cmc. de vaccin. Dans la nuit survient un frisson violent avec sueurs, céphalée intense, délire, tremblement, cauchemars, température à 40°. Cette réaction se prolonge pendant 24-36 heures et diminue ensuite, pour disparaître complètement 72 heures après l'injection. Ce malade revient nous voir les 3 et 13 décembre, très content malgré ce choc intense, car depuis il est très amélioré localement : les hémorragies ont disparu, les glaires ont diminué, les selles diarrhéiques sont moins fréquentes (5-6 par jour).

Le malade était tellement satisfait des résultats de cette médication (que nulle autre n'avait donnés), qu'il demanda d'autres injections intra-veineuses. Or, ce sujet habitait en Belgique, il venait chaque fois exprès pour sa piqûre, et reprenait tout de suite le train pour arriver chez lui avant le début de la réaction fébrile. Il reçut ainsi encore 5 injections intra-veineuses, espacées de 8-15-30 jours, la dernière le 6 mars 1933. La réaction générale était intense après chacune d'elles, moins pénible et moins prolongée que la première fois. Après la troisième injection le suintement glaireux a disparu complètement. Et progressivement, le malade va de mieux en mieux. Le 6 mars 1933 le sujet a repris 5-6 kgr. Au lieu de 10 selles glaireuses et sangui-nolentes il n'en a plus que 2-3 par 24 heures, pas trop liquides. Entre les garde-robes il n'y a aucun suintement, il ne tache plus son linge, il n'a plus de sensations pénibles localement. Au toucher rectal les cannelures anales sont beaucoup moins nettes, moins dures. La périlanite est moins infiltrée, surtout la sténose infranchissable est rem-

placée par un anneau fibreux où le doigt pénètre facilement. Au-dessus de cet anneau la muqueuse paraît saine.

En résumé, la vaccinothérapie a donné des résultats remarquables au cours de ce rétrécissement avec grosse rectite. Elle a complètement asséché la rectite, a fait résorber en partie l'infiltration péri-ano-rectale et surtout a rendu très large, un rétrécissement antérieurement infranchissable, à tel point que le malade se considère comme guéri.

En dehors de ces 6 malades traités par la vaccinothérapie de manière suivie, chez les autres malades de cette catégorie qui ont eu 1-2-3 injections intraveineuses d'antigène, à titre diagnostique, nous n'avons remarqué aucun résultat appréciable.

Conclusions.

I. — Les injections intra-veineuses de produits lympho-granulomateux, d'origine humaine ou simienne, provoquent chez les sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre une réaction générale caractérisée surtout par une ascension thermique notable, avec céphalée, malaises, mais aussi par quelques signes modérés de choc : leucopénie, hypotension artérielle. Cette réaction spécifique, n'existant pas chez les sujets pris comme témoins, a été dénommée par M. Ravaut *hémoréaction* (par opposition avec la *dermoréaction* de Frei).

II. — C'est une réaction de sensibilisation. Elle marche en général de pair avec la réaction de Frei.

III. — Sa sensibilité est parfois différente de celle de la réaction cutanée, car elle peut être positive alors que cette dernière est négative : la réaction sanguine est donc parfois plus sensible que la cutanée. Dans ces cas, elle réveille dans la suite la réaction cutanée.

IV. — Les injections répétées s'accompagnent de réactions de plus en plus modérées et qui peuvent devenir nulles, même si on augmente considérablement la quantité de produit injecté.

Ce fait correspond vraisemblablement à un processus de désensibilisation. D'ailleurs, l'intra-dermo-réaction diminue et disparaît également, mais moins complètement ; il semble donc qu'à ce moment la voie cutanée soit plus sensible.

V. — Au cours des rétrécissements du rectum et des syndromes ano-recto-génitaux d'origine lympho-granulomateuse, l'hémo-réaction nous a donné à peu près les mêmes réactions. Cependant, dans 2 cas de syndromes ano-génitaux dont la réaction de Frei était négative, l'hémo-réaction nous a permis par sa netteté d'affirmer l'origine lympho-granulomateuse de l'affection ; ce résultat fut confirmé par le réveil des réactions cutanées qui devinrent positives au bout de huit jours.

VI. — Du point de vue thérapeutique, les injections répétées ont une action certaine au cours de la maladie de Nicolas-Favre. Il s'agit là d'une vaccino-thérapie spécifique. A elle seule, elle n'amène pas la guérison, car il reste toujours des inclusions infectieuses dans le tissu ganglionnaire ; aussi, faut-il les libérer par l'électro-coagulation, proposée par M. P. Ravaut, Mlle Landowski, Mme Laporte. Ces deux méthodes associées écourtent notoirement

l'évolution de la maladie. Chez les sujets atteints de rétrécissement du rectum et de syndromes anogénitaux, les résultats sont plus difficiles à apprécier, car il s'agit presque toujours de lésions anciennes. Notre expérience est d'ailleurs limitée à 6 cas.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	13

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Antigène employé.....	19
CHAPITRE II. — Etude des réactions générales.....	23
CHAPITRE III. — Hémo-réaction et réaction de Frei.....	35
CHAPITRE IV. — Observations.....	42

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Résultats thérapeutiques.....	71
CHAPITRE II. — Interprétation des résultats et conclusions pratiques.....	78
CHAPITRE III. — Observations.....	82
CONCLUSIONS.....	99

